Über den Einfluß eines Beta-Adrenergen Rezeptorenblockers auf die Herzleistungsfähigkeit

Gert Grünberg

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0030

AUS DER I.MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES
STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING
Chefarzt: Prof.Dr.H.Begemann

ÜBER DEN EINFLUSS EINES BETA-ADRENERGEN REZEPTORENBLOCKERS AUF DIE HERZLEISTUNGSFÄHIGKEIT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
G e r t G r ü n b e r g
aus München

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz.Dr.E.KÖNIG

Korreferent: Prof.Dr.W.SEITZ

Dekan: Prof.Dr.F.HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. EINLEITUNG

B. METHODIK
1. Belastungsvenendruckmessung
2. Quantitative Tonusmessung

C. VERSUCHSANORDNUNG

D. ERGEBNISSE

E. DISKUSSION

F. ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG
Tabellen und Abbildungen

LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

LANGLEY (37) führte 1905 den Begriff des "rezeptiven Mechanismus" ein, um die Einwirkung von Curare auf die Skelettmuskulatur zu erklären. 1906 brachte DALE (12) als erster diese Rezeptortheorie in einen sinnvollen Zusammenhang mit dem sympathischen Nervensystem. Er fand, daß es zwei verschiedene Arten von adrenergen Rezeptoren gibt, die nicht nur eine erregende bzw. hemmende Wirkung auf den Organismus haben. In neuerer Zeit hat AHLQUIST (1) diese Theorie durch Untersuchungen untermauert und den Begriff der alpha- und beta- adrenotropen Rezeptoren geprägt. Experimentell konnte er beweisen, daß mit Ausnahme der Relaxation des Intestinums die alpha-Rezeptoren eine erregende Wirkung auf die Blutgefäße (im Sinne einer Vasokonstriktion), auf den Uterus, den Ureter, den m. dilatator pupillae haben. Die beta-Rezeptoren dagegen haben abgesehen von einer Erregung am Herzen eine gegensinnige Funktion zu den alpha-Rezeptoren, nämlich Vasodilatation und Erschlaffung der Uterus- und Bronchialmuskulatur. Heute (44) bezeichnet man die Rezeptoren, die von Substanzen vom Typ des Ergotamin blockiert werden als alpha-Rezeptoren und diejenigen, die von den erwähnten Stoffen nicht blockiert werden als beta-Rezeptoren. Während Noradrenalin im wesentlichen die alpha- und Isoprenalin die beta-Rezeptoren stimuliert, führt Adrenalin zu einer Erregung von beiden. Um die topographische Verteilung im Organismus zu ermitteln, machte man von diesen drei Katecholaminen und den selektiv alpha-Rezeptoren blockierenden Substanzen Gebrauch. Während die alpha-Rezeptorenblocker bis jetzt nur theoretisches Interesse erlangten, fanden die beta-Rezeptorenblocker Eingang in die Therapie.
Derzeit wird Propranolol, eine die beta-Rezeptoren blockierende Substanz, in der Klinik zur Behandlung cardialer Rhythmusstörungen (18, 26, 27, 38, 46, 51, 60, 64), hyperkinetischen

Herzsyndroms (6, 7, 40, 66), Angina pectoris (2, 5, 13, 17, 20, 21, 22, 29, 39, 41, 42, 48), des Phaeochromocytoms (9, 50), des Parkinsonismus (25, 45) und der subvalvulären muskulären Aortenstenose (8, 11, 19, 23, 53) benutzt. Propranolol scheint seine Wirkung in der kompetitiven Hemmung (4, 31, 43) der beta-Stimulatoren im sympathischen System zu haben. Die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung der Katecholamine auf das Herz werden aller Wahrscheinlichkeit nach damit aufgehoben. Unter dem Einfluß von Propranolol kommt es zu einer röntgenologisch meßbaren Größenzunahme des Herzens (10, 17), zu einem systolischen Blutdruckabfall (5, 15, 17, 24, 27, 43, 47, 57, 58, 61) und zu einer spirometrisch gemessenen Verringerung der O_2-Aufnahme (59, 61). Bis jetzt ist immer noch nicht völlig geklärt, ob es unter einer adrenergen beta-blockierenden Substanz zu einer Leistungsminderung des Herzens kommt, d.h. ob mit einer dieser Substanzen, in unserem Fall mit Propranolol, sich das Modell einer Herzinsuffizienz herstellen läßt.
In diesem Zusammenhang lag es daher nahe zu untersuchen, ob die Parameter der Herzleistung im Niederdrucksystem unter der beta-Rezeptorenblockade mit Propranolol sich wie bei einer Herzinsuffizienz verhalten. Diese Parameter werden im Belastungsvenendruck erfaßt (32, 33, 34). Zugleich kann mit der einfachen Methode des Belastungsvenendruckes die Frage geklärt werden, ob unter Glykosidwirkung die durch Propranolol eventuell hervorgerufene Herzinsuffizienz zu beeinflussen ist.

B. METHODIK

1. Belastungsvenendruckmessung

Der periphere Venendruck wird direkt in der vena mediana cubiti gemessen. Die eingeführte Kanüle steht über einen kurzen PVC-Schlauch mit einem Statham-strain-gauge-Element (PD 23 Db) als Druckwandler in Verbindung. Der Druck in der Vene wird über einen Träger-Frequenz-Meßverstärker (Fa. Hellige) von einem 6-fach-Schreiber (Fa. Schwarzer) registriert. Mit einer Rekordspritze, die eine heparinhaltige (Liquemin, Roche), physiologische Kochsalzlösung enthält, kann über einen Dreiwegehahn das System luftleer gehalten bzw. während des Versuches die Kanüle durchgespült werden. Das Statham-Element befindet sich in Höhe des rechten Vorhofes, das ist 2/5 des Thoraxdurchmessers unterhalb des Sternums. Nach Einstellung des Ruhevenendruckes werden die Beine des Probanden auf die Pedale des Fahrradergometers gestellt, um bei Belastungsbeginn einen zu hohen Anstieg des Venendruckes durch die Bauchpresse zu vermeiden. Wenn sich nach etwa 30 Sekunden ein neues Niveau eingestellt hat, wird mit der Belastung begonnen.

Bei Belastungsbeginn steigt der Venendruck steil an und erreicht nach 15 bis 20 Sekunden ein Plateau, die von uns als Anstiegshöhe bezeichnete Größe. Der Venendruck bei Belastungsende wird als Endhöhe bezeichnet. Um das Verhalten des Venendruckverlaufes während Belastung besser erfassen zu können, wird die Größe des

$$\text{tg } a = \frac{\text{Endhöhe - Anstiegshöhe}}{\text{Anstiegs- bzw. Abfallzeit}} \left(\frac{\text{mm } H_2O}{\text{sec.}} \right)$$

bestimmt. Nach Belastungsende fällt der Venendruck wieder ab. Der 30" -Wert (mm H_2O) entspricht der Venendruckerhöhung über dem Ruhevenendruck 30" nach Belastungsende. Werte von tg a über 0,1 und des 30" -Wertes über 10 mm H_2O werden als Ausdruck einer Rechtsherzinsuffizienz angesehen(32, 33).

2. Quantitative Tonusmessung (36)

Die quantitative Tonusbestimmung verbindet die Luftplethysmographie mit der blutigen Venendruckmessung. Volumenänderungen des Unterarmsegmentes und Druckänderungen in einer Unterarmvene werden kontinuierlich gemessen. Dicht unterhalb der Ellenbeuge wird eine Blutdruckmanschette mit einem Füllungsdruck von 10 - 15 mm Hg angelegt. Volumenveränderungen des Unterarmsegmentes können nur mit einer Füllungsdruckschwankung in der Manschette einhergehen. Diese ist über ein wassergefülltes Statham-strain-gauge-Element (PD 23 Db) und einen Verstärker (Fa. Hellige) mit einem 6-fach-Schreiber (Fa. Schwarzer) verbunden, der die Druckänderungen aufzeigt. Der Venendruck wird über ein zweites System in üblicher Weise (siehe oben) registriert Die Staumanschette wird am Oberarm angebracht und steht über einen Dreiwegearm mit einem Druckreservoire aus Kunststoff und Manometer in Verbindung. Der Ellenbogen und die Hand werden fest unterstützt, damit Druck- und Volumenmanschette frei von äußeren Druckeinwirkungen sind.

Durch eine Stauung, die unter dem diastolischen Blutdruck liegt, erhält man bei Ruhebedingungen Druck-Volumenkurven, die fast gleichzeitig allmählich ansteigen und ein Plateau erreichen. Nach Ablassen des Staues kehren beide Kurven auf ihren Ausgangswert zurück. Die durch die beschriebenen Stauungsversuche gewonnenen Kurven zeigen stufenlose Druckvolumenrelationen. Der Punkt P der Venendruckkurve bei 10 mm Hg wird als P' auf die Volumenkurve projiziert. In Anlehnung an die Arbeiten von SCHEPPOKAT u. Mitarb. (52) und THRON u. Mitarb. (62) kann der Venentonus quantitativ als Elastizitätskoeffizient bei einem Venendruck von 10 mm Hg bestimmt werden. Die errechnete Steigung in P' wird als $E'_{10} = \frac{\Delta P}{\Delta v} \left(\frac{\text{dyn} \cdot \text{cm}^3}{\text{cm}^3/100\ \text{cm}^3\ \text{Armgewebe}}\right)$ angegeben.

C. V E R S U C H S A N O R D N U N G

Die Versuchspersonen wurden in die vier Serien A, B, C und D unterteilt.
Die Serie A besteht aus 5 klinisch herz-kreislaufgesunden Probanden im Alter von 21 - 31 Jahren, an denen 62 Messungen vorgenommen wurden. Mit Ausnahme von A 3 waren alle Belastungen standartisiert: 50-75-100 Watt, 60 Umdrehungen /', 6 Minuten. Zwischen den einzelnen Belastungen ruhten sich die Versuchspersonen 15 - 20 Minuten aus, nach der letzten eine halbe Stunde. In dieser Zeit wurde 0,14 mg Propranolol[+)]/ kg Körpergewicht langsam i n t r a v e n ö s injiziert. Danach wurden dieselben Belastungen mit anschließend gleichlangen Ruhepausen wiederholt. Bei Belastung und in Ruhe wurde der Blutdruck unblutig nach Riva-Rocci und die Frequenz gesondert mit einem Elektrocardiographen bestimmt.
Die Serie B setzt sich aus 11 herz-kreislaufgesunden Probanden im Alter von 25 - 75 Jahren zusammen, an denen 128 Messungen vorgenommen wurden. Die Belastungsstärke wurde der Konstitution jeder einzelnen Versuchsperson angepaßt, die Belastungsdauer betrug im allgemeinen 4 Minuten. Zeigten sich am Ende der Untersuchung in den Belastungsvenendruckkurven keine eindeutigen pathologischen 30"- oder tg a-Werte, wurde mit einer Ausnahme (B 7) den Probanden 8 - 12 Tage 80 - 120 mg Propranolol / die o r a l verabreicht. Danach wurden die Versuchspersonen in gleicher Weise wie vorher belastet. Es wurde darauf Wert gelegt, den peripheren Venendruck bei jedem Versuch am gleichen Arm und in derselben Vene zu registrieren. Die Höhe des Druckelementes war ebenfalls konstant. Zwei Probanden (B 1, B 10) wurden nach zusätzlicher fünftägiger Digitalisapplikation untersucht. Vor und nach Propranolol wurde jeweils in Ruhe der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen.

[+)] Dociton, Fa. Rhein-Pharma, Heidelberg

Die Serie C umfaßt 2 herzkranke Patienten, die digitalisiert waren, im Alter von 61 und 52 Jahren, an denen 28 Messungen vorgenommen wurden. Der Belastungsvenendruck wurde in üblicher Weise gemessen. Anschließend erhielten die Probanden 12 Tage lang 120 mg Propranolol/die o r a l . Die Kontrolluntersuchungen wurden am selben Arm und in der gleichen Vene wie vorher vorgenommen.
Die Serie D besteht aus 11 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen im Alter von 18 - 62 Jahren, an denen 235 Messungen vorgenommen wurden. Während zwei (D 1, D 2) maximal mit 50 Watt belastet wurden, ist bei den übrigen Probanden (D 3 - D 11) die v e n o m o t o r i s c h e A k t i v i t ä t in Ruhe vor und nach Propranolol quantitativ ermittelt worden. Nach 5 - 6 Stauungskurven injizierten wir bei D 3, D 6 und D 10 langsam unter fortlaufender Druckmessung direkt 0,14 mg Propranolol/kg Körpergewicht i n t r a v e n ö s . Allen anderen wurde während der ganzen Untersuchung an dem freien Arm ein Dauertropf mit physiologischer Kochsalzlösung als Infusion angelegt. Dazwischen war ein Dreiwegehahn geschaltet, an dem sich eine Rekordspritze mit Propranolol befand. Auf diese Weise konnte der beta-Rezeptorenblocker ohne Wissen der Versuchsperson injiziert werden. Bei drei Probanden (D 7, D 8, D 10) wurde in der art. brachialis der Blutdruck, bei allen die Herzfrequenz simultan registriert. Abschließend wurde durch einen Valsalva-Versuch die Versuchsanordnung überprüft.
Alle Untersuchungen wurden nachmittags in einem abgeschlossenen, ruhigen Raum bei einer Temperatur von 21 - 24°C im Liegen vorgenommen. Die maximale Versuchsdauer betrug 2 1/2 Stunden. Während sich die Probanden auf einem Untersuchungsbett, an das ein Fahrradergometer montiert ist, ausruhten und entspannten, wurde ihnen der Vorgang genau erklärt.

D. E R G E B N I S S E

1. Serie A: Akute Effekte von Propranolol nach i n t r a - v e n ö s e r Gabe bei 5 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen im Alter von 21 - 31 Jahren (Belastungsvenendruck).

Abbildung 3 zeigt das typische Verhalten des Belastungsvenendruckes vor und nach intravenöser Propranololapplikation. Vor Propranolol steigt der Venendruck bei Belastungsbeginn steil an und weist bis zur Endhöhe ein gleichbleibendes Plateau auf. 30 Sekunden nach Belastungsende ist der Ruhevenendruck wieder erreicht. Nach Propranolol findet man ein deutliches Ansteigen des Belastungsvenendruckes von der Anstiegs- bis zur Endhöhe hin; ferner liegt der Venendruck nach 30 Sekunden in der Erholungsphase teils erheblich über dem Ruhevenendruck.

Vor Propranolol zeigen mit Ausnahme von A 3 alle Versuchspersonen bei jeder Belastungsstufe einen normalen Belastungsvenendruck. Bei der niedrigsten und z.T. auch bei der mittleren Belastung ist ein geringer Abfall der Venendruckkurve von der Anstiegs- bis zur Endhöhe und ein der Norm entsprechender 30" - Wert festzustellen. Bei der größten Belastung kann zwar ein leichter Anstieg der Venendruckkurve (A 2, A 4, A 5) und ein etwas verzögerter 30" -Wert (A 2) beobachtet werden, ohne daß diese jedoch pathologische Werte annehmen. Die Versuchsperson A 3 ist hier gesondert zu betrachten. Diese war an einer Lymphogranulomatose erkrankt und unterzog sich zu diesem Zeitpunkt einer Bestrahlung. Klinisch war sie jedoch herz-kreislaufgesund, so daß die pathologischen Werte bei der mittleren und höchsten Belastung auf die Grundkrankheit und Bestrahlung zurückzuführen sind.

Nach Verabreichung von 0,14 mg Propranolol/kg Körpergewicht zeigen, von A 5 abgesehen, alle Probanden zumindest bei einer Belastung von 100 Watt pathologisch veränderte Belastungsvenendruckkurven. Sowohl der Anstieg als auch der verzögerte Abfall

auf den Ruhevenendruck weichen mit zunehmender Belastungsstärke teils beträchtlich von der Norm ab. Auch bei A 3 verschlechtern sich die Werte unter Propranolol weiterhin im gleichen Sinne (s. Tab. 1).

Die Erreichung des "steady-state" wurde 3 Minuten nach Belastungsbeginn angenommen, da von diesem Zeitpunkt an die Pulsfrequenz bis zum Belastungsende annähernd konstant blieb. Diese überschritt in 2 Fällen, nämlich bei A 2 und A 3, 138 Schläge pro Minute, wobei aber berücksichtigt werden muß, daß nur A 2 mit 150 Watt belastet wurde, während bei den übrigen die maximale Belastung 100 Watt betrug.
Nach Propranolol ist die Ruhefrequenz um 6 - 18 Schläge pro Minute vermindert, im Durchschnitt liegt sie 9 Schläge unter dem Ausgangswert. Die maximale Pulsfrequenz überschreitet mit Ausnahme von A 2 bei 150 Watt 120 Schläge pro Minute nicht. Der Frequenzrückgang liegt zwischen 7 und 21 Schlägen, durchschnittlich bei 15. Bei 50 Watt beträgt die Frequenzminderung im Durchschnitt 12, bei 75 Watt 15, bei 100 Watt 18 und bei 150 Watt (A 2) ebenfalls 18 Schläge pro Minute (s. Abb. 2: A 1 - A 5; s. Tab. 1).

Der systolische Blutdruck erhöht sich bei der niedrigsten Belastungsstufe durchschnittlich um 20 - 25 mm Hg und bei der größten um 35 - 40; hierbei wurden die 150 Watt des Probanden A 2 nicht berücksichtigt.
Nach Propranolol nimmt dieser in Ruhe zwischen 10 und 15 und bei Belastung zwischen 5 und 20, im Durchschnitt um 11 mm Hg ab, wobei keine Beziehung zur Belastungsstärke hergestellt werden kann. Der diastolische Blutdruck ändert sich dagegen nicht nennenswert (s. Abb. 2: A 1 - A 5; s. Tab. 1).

Der Ruhevenendruck verändert sich unter dem beta-Rezeptorenblocker Propranolol nur geringfügig von durchschnittlich 41,6 auf 39,6 mm H_2O, ohne jedoch eine einheitliche Tendenz feststellen zu können, da er bei A 4 gleichbleibt, bei A 1 um 10, bei A 3 um 7 mm H_2O steigt und bei A 2 um 14, bei A 5 um

3 mm H_2O fällt (s. Tab. 1). Rein subjektiv wurden von allen Versuchspersonen die Belastungen unter dem beta-Rezeptorenblocker als schwieriger empfunden.

2. Serie B: Langzeitmessungen bei o r a l e r Propranololanwendung an 11 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen im Alter von 25 - 75 Jahren (3 Hypertoniker). Davon wurden 2 Probanden mit Propranolol und gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden untersucht (Belastungsvenendruck).

Die Abbildung 5 veranschaulicht das charakteristische Verhalten des peripheren Belastungsvenendruckes vor, während und nach oraler Propranololapplikation. Vor Propranolol zeigt der Venendruck keinen Anstieg während der Belastung, ebenso ist nach Belastungsende der Abfall auf den Ruhevenendruck nicht verzögert. Unter dem Einfluß von Propranolol erfolgt ein steiler Anstieg des Belastungsvenendruckes bis zur Endhöhe, auch liegt der Venendruck 30 Sekunden nach Belastungsende erheblich über dem Ruhevenendruck. Nach Absetzen des beta-Rezeptorenblockers entspricht der Belastungsvenendruck dem vor Propranolol.

Von B 3 und B 7 abgesehen, bei denen der Venendruck nach der Belastung zwar nicht verzögert auf den Ruhevenendruck abfällt, jedoch in pathologischer Weise während der Belastung zur Endhöhe hin ansteigt, zeigen alle anderen Probanden zumindest bei den niedrigeren Belastungsstufen unauffällige Venendruckkurven. Mit Ausnahme von B 6 sind alle 30" -Werte bei jeder Belastungsstärke der Norm entsprechend.
Nach dem beta-Rezeptorenblocker Propranolol sind bei allen Versuchspersonen die Belastungsvenendruckkurven z.T. auch bei geringer Wattzahl im Sinne einer Rechtsherzinsuffizienz verändert. Der Proband B 7, der nach 10 Tagen oraler Propranololgabe keine Veränderungen des Belastungsvenendruckes bei der

Kontrolluntersuchung zeigte, stand als einziger weitere 8 Tage unter dem beta-Rezeptorenblocker. Nach dieser Zeit zeigen die Belastungsvenendruckkurven ein steiles Ansteigen von der Anstiegs- bis zur Endhöhe und nach Belastungsende einen stark verzögerten Abfall auf den Ruhevenendruck. Abgesehen von B 10 und Grenzfällen bei niedrigen Belastungen sind unter Propranolol 30" - und tg a -Werte gleichsinnig pathologisch verändert. Bei größerer Anstrengung weichen beide Werte gemeinsam immer stärker von der Norm ab. Nach Absetzen des beta-Rezeptorenblockers findet eine deutliche Normalisierung der Belastungsvenendruckkurven statt (B 2, B 3, B 4).
Daß der pathologische Belastungsvenendruck, der durch Propranolol hervorgerufen wird, mit Herzglykosiden günstig zu beeinflussen ist, haben wir an 2 Versuchspersonen (B 1, B 10) demonstriert. Nach fünftägiger intravenöser Verabreichung von Herzglykosiden normalisieren sich die Belastungsvenendruckkurven wieder völlig (B 10) oder zumindest bei niedriger Belastung (B 1). Nach Weglassen der Strophantusglykoside treten dann wieder die Zeichen der Herzinsuffizienz auf (B 1) (s. Abb. 4; s. Tab. 2).

Die Ruhefrequenz der Versuchspersonen der Serie B liegt bei 66 bis 88 Schlägen pro Minute. Nach Propranolol fällt diese bei allen Probanden um 6 - 22, durchschnittlich um 15 Schläge pro Minute (s. Tab. 2).

B 3, B 4 und B 10 können als Hypertoniker angesehen werden, alle übrigen sind normoton. Unter dem Einfluß von Propranolol wird nur bei B 3 der systolische Blutdruck nicht erniedrigt, bei den übrigen fällt dieser um 10 - 40, im Durchschnitt um 18 mm Hg. Bei der Versuchsperson B 7 ist auch der diastolische Blutdruck um 20 mm Hg vermindert, während er bei den restlichen konstant bleibt (s. Tab. 2).

Der Ruhevenendruck läßt unter Propranolol keine Änderung er-

kennen. Rein subjektiv wurden die Belastungen unter dem beta-Rezeptorenblocker von allen Versuchspersonen als anstrengender empfunden. Vor allem fiel die vermehrte Dyspnoe auf.

3. Serie C: Langzeitmessungen bei o r a l e r Propranololanwendung an 2 herzkranken Patienten (Zustand nach Herzinfarkt; rekompensierte Herzinsuffizienz) im Alter von 52 und 61 Jahren (Belastungsvenendruck).

Die Abbildung 6 gibt den Verlauf des peripheren Belastungsvenendruckes eines primär digitalisierten Probanden vor und mit beta-Rezeptorenblocker wieder. Hierbei zeigt sich, daß Propranolol den Belastungsvenendruck nicht in pathologischer Weise ändert.

C 1 erhielt täglich 0,5 mg Digoxin oral. Bei dieser Dosierung zeigen sich im Belastungsvenendruck sowohl bei den 30" - als auch tg a -Werten noch Zeichen einer Herzinsuffizienz. Bei C 2 hingegen steigt unter 0,4 mg Digoxin der Belastungsvenendruck nicht wesentlich an, ebenso entspricht der Abfall auf den Ruhevenendruck der Norm.
Unter dem Einfluß des beta-Rezeptorenblockers rücken zwar bei C 1 die 30" -Werte weiter in den pathologischen Bereich ab, der Anstieg zur Endhöhe vergrößert sich jedoch nicht. Mit 0,6 mg Digoxin und der gleichbleibenden Dosis Propranolol verbessern sich bei C 1 die 30" - und tg a -Werte, ohne sich allerdings zu normalisieren. Bei dem Probanden C 2 sind mit Ausnahme des leicht verzögerten Abfalls des Belastungsvenendruckes auf den Ruhevenendruck die Venendruckkurven unter Belastung als der Norm entsprechend anzusehen. Durch Steigerung der oralen Dosis auf 0,5 mg Digoxin ist unter der beta-Rezeptorenblockade der Belastungsvenendruckkurvenverlauf völlig unauffällig (s. Abb. 6; s. Tab. 3).

Die Ruhefrequenz dieser beiden Versuchspersonen beträgt 66 bzw.

76 Schläge pro Minute. Unter Propranolol nimmt diese um 6 bzw. 10 Schläge pro Minute ab (s. Tab. 3).

Die 2 Probanden haben einen Blutdruck von 150/90 bzw. 130/80 mm Hg. Der systolische Blutdruck sinkt unter dem beta-Rezeptorenblocker um 10 bzw. 15 mm Hg, während der diastolische sich nicht ändert (s. Tab. 3).

4. Serie D: Akute Effekte von i n t r a v e n ö s e r Propranololgabe an 11 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen im Alter von 18 - 62 Jahren (Messung des Venentonus).

Abbildung 7 stellt eine Druck-Volumenrelation vor und nach dem beta-Rezeptorenblocker dar. Es läßt sich keine Änderung der venomotorischen Aktivität nach Propranolol erkennen.

Der Elastizitätskoeffizient E'_{10} schwankt bei den Probanden D 1 - D 9 vor beta-Rezeptorenblockade von $9{,}94 \cdot 10^3$ bis $66{,}62 \cdot 10^3$, im Durchschnitt liegt er bei $38{,}84 \cdot 10^3$. D 10 und D 11 haben einen sehr hohen Ruhetonus von durchschnittlich $116{,}13 \cdot 10^3$. E'_{10} aller Versuchspersonen (D 1 - D 11) beträgt $52{,}99 \cdot 10^3$ (s. Tab. 4).

Die Propranololinjektion dauerte 5 - 7 Minuten. Auch in dieser Zeit wurden fortlaufend Staukurven registriert, so daß wir E'_{10} während und nach beta-Rezeptorenblockade errechnen können. Während der Propranololapplikation steigt E'_{10} bei 9 Versuchspersonen (D 3 - D 11) sechsmal im Durchschnitt von $45{,}80 \cdot 10^3$ auf $73{,}26 \cdot 10^3$ an. Nach Verabreichung des beta-Rezeptorenblockers erhöhen sich von insgesamt 11 Elastizitätskoeffizienten (D 1 - D 11) 8 (D 1 - D 8), nämlich durchschnittlich von $42{,}58 \cdot 10^3$ auf $89{,}30 \cdot 10^3$. Bei dem Probanden D 9 ändert sich der Tonus nicht. Während der Propranololinjektion fällt E'_{10} bei D 10 und D 11, die einen hohen Ruhetonus haben, im Durchschnitt auf $96{,}47 \cdot 10^3$ ab und steigt nach Verabreichung wieder auf $99{,}40 \cdot 10^3$ an, ohne jedoch den Ausgangswert zu er-

reichen. Auch unter Belastung steigt E'_{10} mit Propranolol von 151,17 . 10^3 auf 207,40 . 10^3 bei D 1 und von 50,29 . 10^3 auf 85,44 . 10^3 bei D 2 (s. Tab. 4).
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß E'_{10} im Durchschnitt bei D 1 - D 8 steigt, bei D 9 unverändert ist und bei D 10 und D 11 fällt.

Da während der einzelnen Stauversuche vor, während und nach intravenöser Propranololapplikation der Elastizitätskoeffizient E'_{10} teils erheblichen Schwankungen unterworfen ist, wurde nach der Formel $\sigma^2 = \frac{(x_1 - x_n)^2}{(n-1)}$ die mittlere quadratische Abweichung ermittelt. Hierbei zeigt sich, daß unter dem beta-Rezeptorenblocker nur einmal (D 2) der Venentonus diese 2 σ-Grenze überschreitet, bei den übrigen bleibt E'_{10} unverändert. Der Elastizitätskoeffizient E'_{10} beträgt in Ruhe vor der intravenösen Propranololinjektion bei D 3 - D 11 durchschnittlich 57,00 . . $10^3 \pm 4{,}1$, während 71,94 . $10^3 \pm 15{,}8$ und nach Verabreichung des beta-Rezeptorenblockers 90,23 . $10^3 \pm 25{,}7$. Ebenso ist auch bei D 1 in Ruhe und bei Belastung die venomotorische Aktivität vor und nach der beta-Rezeptorenblockade konstant. E'_{10} erhöht sich unter Propranolol nur bei D 2 von durchschnittlich 30,50 . . $10^3 \pm 5{,}5$ auf 65,50 . $10^3 \pm 8$ in Ruhe und von 50,29 . $10^3 \pm 5$ auf 85,44 . $10^3 \pm 10$ während Belastung (s. Tab. 4).

In der Serie D weist eine Versuchsperson (D 11) eine Ruhefrequenz von 127 Schlägen pro Minute auf; alle übrigen liegen zwischen 62 und 84. Unter der beta-Rezeptorenblockade ist bei allen die Ruhefrequenz um 6 - 13, im Mittel um 10 Schläge pro Minute vermindert (s. Tab. 4).

Der systolische Blutdruck, der bei D 7, D 8 und D 10 blutig gemessen wurde, beträgt 95, 107 und 146 mm Hg. Nach Propranolol verhält sich dieser uneinheitlich. Bei den Probanden D 7 und D 10 fällt er um 3 bzw. 2 und bei D 8 steigt dieser um 17 mm Hg an (s. Tab. 4).

E. D I S K U S S I O N

Nachdem AHLQUIST 1948 die Theorie zweier adrenerger Rezeptoren im sympathischen System aufgestellt hatte - eine Theorie, die heute gemeinhin anerkannt wird und keine Arbeitshypothese mehr darstellt - war es von Wichtigkeit, stimulierende und hemmende Stoffe für diese beiden Rezeptoren zu finden, die als alpha- und beta-Rezeptoren bezeichnet werden. Derzeit hat man mit dem Pharmakon Propranolol eine Substanz in Händen, die selektiv die beta-Rezeptoren im adrenergen System hemmt. Jedenfalls deuten viele Untersuchungen auf diese Tatsache hin. So fanden z.B. BLACK, STEPHENSON (5) und DORNHORST, ROBINSON (13) eindeutig in Tierversuchen und beim Menschen unter Propranolol eine Aufhebung der Katecholaminwirkung. Eine Frequenzzunahme durch Katecholamine war unter Gabe von Nethalide nicht mehr auslösbar. U.a. stellten HEGGLIN u. Mitarb. (24), SOWTON u. Mitarb. (59), TAYLOR (61), VOGEL u. Mitarb. (65), FLECKENSTEIN (16) und GEBHARDT u. Mitarb. (17) klare Beziehungen zwischen Propranolol und Herzminutenvolumenveränderungen auf. Alle bisher durchgeführten Untersuchungen auf die Auswirkungen auf Schlag- und Herzminutenvolumen kamen zu dem Ergebnis, daß das Herzminutenvolumen bei etwa gleichbleibendem Schlagvolumen (17, 24, 58, 59, 61) durch eine Verminderung der Herzfrequenz (5, 6, 7, 13, 15, 16, 17, 21, 23, 24, 26, 27, 31, 43, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 65) abnimmt (6, 17, 24, 59, 61, 65). Die Abnahme des systolischen Blutdruckes (15, 17, 24, 27, 43, 47, 57, 58, 61) weist ebenfalls in diese Richtung hin. Auch kommt es unter Propranolol bei obstruktiven Lungenkrankheiten zu einer Abnahme von Vitalkapazität und Atemgrenzwert, was sich durch eine Zunahme des bronchialen Muskeltonus erklären läßt (MEIER, LYDTIN, ZÖLLNER: 43).
Trotz allem wird bis heute noch diskutiert, ob diese Fakten auf einer unspezifischen Reaktion des Propranolol oder auf einer selektiven Hemmung der adrenergen beta-Rezeptoren be-

ruhen. LUCCHESI (38) fand keine wesentlichen Unterschiede in der Wirkungsstärke zwischen dem + und - Isomer des Propranolols, während HOWE u. Mitarb. (26) auf Grund ihrer Untersuchungen das - Isomer als bedeutend aktiver bezeichneten. Jedenfalls stellt die Blockierung der beta-Rezeptoren mit Propranolol eine Arbeitshypothese für alle Untersuchungen der haemodynamischen Veränderungen am Herzen dar; denn somit läßt sich die Wirkung des Sympathicus auf Herz-Kreislauffunktionen aufzeigen.

Durch Stimulierung der sympathischen Nerven kommt es am Herzen zu einer positiv chronotropen und inotropen Wirkung. Das Herzminutenvolumen wird u.a. durch Zunahme der Frequenz erhöht, was wiederum einen vermehrten O_2-Bedarf zur Folge hat. Der Anstieg des Herzminutenvolumens und der vermehrte O_2-Bedarf nehmen nicht im selben Verhältnis zu, d.h. sie verhalten sich nicht streng proportional. Das Herzminutenvolumen steigt nicht im gleichen Maße an, wie es dem O_2-Bedarf entsprechen würde, da mit steigendem O_2-Bedarf gleichzeitig das Blut stärker ausgenutzt wird (49).

Bekanntlich bedeutet die positiv inotrope Wirkung eine Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Obwohl der periphere Widerstand durch Adrenalin und Noradrenalin leicht gesteigert ist, erfolgt eine Zunahme des Schlagvolumens. Die Schlagarbeit ist trotz unveränderten enddiastolischen Volumens gesteigert, so daß eine echte positiv inotrope Wirkung auf das Myocard angenommen werden muß (24). Es ist zu erwarten, daß unter beta-Rezeptorenblockade die positiv chronotrope und inotrope Wirkung des Sympathicus aufgehoben wird.

In vorliegender Arbeit wurde bei oraler und intravenöser Propranololapplikation eine eindeutige Verminderung der Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung nachgewiesen. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen [VOGEL u. Mitarb. (65), TURNER u. Mitarb. (63),

TAYLOR (61), SOWTON u. Mitarb. (59), SHANKS (58), SCHRÖDER u. Mitarb. (56), SCHOPP u. Mitarb. (55), MEIER u. Mitarb. (43), KOCH-WESER (31), JOHNSTONE (27), HEGGLIN u. Mitarb. (24), HARRISON u. Mitarb. (23), HAMER u. Mitarb. (21), GEBHARDT u. Mitarb. (17), EPSTEIN u. Mitarb. (15), FLECKENSTEIN (16), DORNHORST u. Mitarb. (13), BOLLINGER u. Mitarb. (6), BLACK u. Mitarb. (5) u.a.], so daß dies als negativ chronotrope Wirkung des Propranolol als beta-Rezeptorenblocker angesehen werden muß. Lediglich BENEFEY und VARMA (3) fanden keine wesentliche Frequenzänderung nach beta-Rezeptorenblockade.

Eine negative Inotropie äußert sich u.a. in einer Verminderung des Herzminutenvolumens, einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikelvolumens und damit eventuell in einer Veränderung der Herzgröße. Eine Abnahme des Herzminutenvolumens unter Propranolol konnten u.a. BOLLINGER u. Mitarb. (6), HEGGLIN u. Mitarb. (24), SOWTON u. Mitarb. (59), TAYLOR (61), VOGEL u. Mitarb. (65), FLECKENSTEIN (16), KAKO u. Mitarb. (28) und GEBHARDT u. Mitarb. (17) zeigen. HEGGLIN, KRAYENBÜHL und LÜTHY (24) untersuchten die haemodynamischen Größen des unter beta-Rezeptorenblockade und damit von der Katecholamineinwirkung ausgeschalteten Herzens in Ruhe und bei Belastung. Sie sahen als Belastung für das Herz eine Erhöhung des peripheren Widerstandes an, der durch Angiotensin hervorgerufen wurde. Aus der Korrelation enddiastolischer Ventrikelvolumenindex und Austreibungswiderstand (= systolischer Druckanstieg / Schlagvolumenindex) setzt sich das LÜTHY'sche Schema zusammen, auf Grund dessen man ein suffizientes vom insuffizienten rechten Herzen unterscheiden kann. Sie fanden im Gegensatz zu Ruhebedingungen bei Angiotensin-Belastung unter Propranololeinfluß eine beträchtliche Verschiebung der Korrelation in Richtung einer Herzinsuffizienz. Es kam zu einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikelvolumens bei etwa gleichbleibendem Schlagvolumen, was zu einer

deutlichen Abnahme des Herzminutenvolumens über einen Frequenzabfall führte. Nach dem beta-Rezeptorenblocker Propranolol war die Fähigkeit des Herzmuskels, die Arbeitsleistung unter Belastung zu steigern, vermindert. Diese Untersuchungsergebnisse konnten in modifizierter Form, d.h. unter Belastung am Fahrradergometer, von EPSTEIN u. Mitarb. (15) bestätigt werden.
Da der Anstieg der Kontraktilität, hervorgerufen durch den Einfluß des Sympathicus, das Herz zu einem niedrigeren enddiastolischen Ventrikelvolumen und -druck veranlaßt, ist zu erwarten, daß nach beta-Rezeptorenblockade, die einen Anstieg des enddiastolischen Ventrikelvolumens bewirkt, eine Herzvergrößerung festzustellen ist. CHAMBERLAIN (10) konnte röntgenologisch nach Propranolol in Ruhe bei 7 von 10 Versuchspersonen sowohl eine systolische als auch diastolische Größenzunahme des Herzens nachweisen, bei Belastung bei 9 von 10 Probanden. GEBHARDT u. Mitarb. (17) stellte ebenfalls unter Belastung eine Größenzunahme des Herzens in diesem Sinne fest.

Unsere Untersuchungen machen deutlich, daß sich der Belastungsvenendruck von klinisch herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen unter dem beta-Rezeptorenblocker Propranolol wie der von Herzinsuffizienten verhält. KÖNIG (33, 34) beschreibt einen Verlauf des Belastungsvenendruckes beim geschädigten rechten Herzen, der sich mit dem der Suffizienten unter Propranolol deckt. Während submaximaler Belastung steigt der periphere Venendruck kontinuierlich steil an und erreicht bei Belastungsende eine Endhöhe, die beträchtlich über der Anstiegshöhe liegt. Ebenso ist die Normalisierungszeit in der Erholungsphase im Sinne einer Rechtsinsuffizienz pathologisch verändert. Bei einer Versuchsperson traten diese Veränderungen erst nach längerer Gabe von Propranolol ein, so daß die Frage diskutiert werden muß, ob eine individuell dosisabhängige Wirkung gegeben ist.

U.a. berichten FLECKENSTEIN (16), KOCH-WESER (30), MEESMANN u. Mitarb. (41, 42), PRICHARD u. Mitarb. (48) und SCHNELLE u. Mitarb. (54) von einer Aufhebung der negativ inotropen Wirkung der beta-Rezeptorenblocker durch Herzglycoside. Daß diese pathologischen Belastungsvenendruckkurven durch Gabe von Strophantusglycosiden günstig zu beeinflussen sind, konnte an 2 Versuchspersonen gezeigt werden, bei denen eine völlige Normalisierung der oben beschriebenen Veränderungen eintrat. Umgekehrt veränderte Propranolol bei 2 primär digitalisierten Probanden trotz Frequenzminderung und systolischem Blutdruckabfall die Belastungsvenendruckkurven nicht in pathologischer Weise. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, daß unter Propranolol eine Herzinsuffizienz vorliegt, die durch Glycoside günstig beeinflußt werden kann, wie auch schon andere Autoren gezeigt haben (16, 30, 41, 42, 48, 54).

Die oben beschriebenen Versuche mit Glycosiden geben also Hinweise dafür, daß man mit der Methode des Belastungsvenendruckes eine Herzinsuffizienz, auch wenn sie noch keine klinisch objektivierbare Zeichen hat, erkennen kann. Durch Gabe von Glycosiden traten eindeutige Veränderungen im Verlauf des Venendruckes während der Belastung auf. Diese Arbeit sollte somit auch dem Hinweis dienen, daß der Belastungsvenendruck als einfache und klinisch gebräuchliche Methode zur Erkennung einer Herzinsuffizienz und deren Besserung durch Glycoside dienen kann.

Daraus ergibt sich, mit der Messung des Belastungsvenendruckes eine Methode in Händen zu haben, die zur Prüfung von Pharmaka geeignet erscheint, welche Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit des Herzens haben. Am Beispiel des Propranolols konnte somit eine klare Beziehung zwischen beta-Rezeptorenblockade und dadurch hervorgerufener Herzinsuffizienz gezeigt werden, die, wie oben erwähnt, durch Herzglycoside zu beeinflussen ist.

Die Messungen der venomotorischen Aktivität mit der quantitativen Methode im Druck- Volumen- Diagramm (36) erbrachten kein unterschiedliches Verhalten vor und nach beta-Rezeptorenblockade. Diese Ergebnisse stimmen in etwa mit den Untersuchungen von ECKSTEIN u. Mitarb. (14) überein, die keine periphere Kreislaufwirkung einer Vasokonstriktion der kapazitiven Gefäße fanden. Sie vermuten, daß eine Stimulierung der beta-Rezeptoren einen Reflex der alpha-Rezeptoren auslöst, d.h. daß es wahrscheinlich keine beta-Rezeptoren im peripheren Venensystem gibt.

KÖNIG u. Mitarb. (35) konnten in früheren Untersuchungen zeigen, daß sich bei herzinsuffizienten Patienten der periphere Venentonus, gemessen mit der Verschlußtonographie, gleichsinnig zum peripheren Venendruck verhält, nämlich Anstieg während Belastung und verzögerter Abfall in der Erholungsphase. Hier ergeben sich Ansatzpunkte zu weiteren Untersuchungen, ob sich dieses Verhalten unter Propranololeinfluß reproduzieren läßt.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Der vorliegenden Arbeit liegen Untersuchungen über die Wirkung von Propranolol als beta-Rezeptorenblocker auf die Parameter des Niederdrucksystems mit Hilfe des Belastungsvenendruckes und der Messung der venomotorischen Aktivität mit einer quantitativen Methode des Druck- Volumen- Diagramms zugrunde. Es wurden an insgesamt 29 Versuchspersonen 218 Messungen des Belastungsvenendruckes und 235 Druck- Volumen- Aufzeichnungen vorgenommen. Die Probanden wurden in die Serien A, B, C und D unterteilt. Mit Ausnahme von 2 Probanden (Serie C) waren alle Versuchspersonen herz-kreislaufgesund.

1. Serie A: (Messung des Belastungsvenendruckes)
4 von 5 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen zeigen unter i n t r a v e n ö s e r Propranololverabreichung in den Belastungsvenendruckkurven einen Anstieg von der Anstiegs- bis zur Endhöhe hin und einen verzögerten Abfall des Belastungsvenendruckes auf den Ruhevenendruck, wie es für eine Rechtsherzinsuffizienz charakteristisch ist. Bei allen Probanden ist unter der beta-Rezeptorenblockade sowohl in Ruhe als auch bei Belastung ein systolischer Blutdruckabfall und eine Frequenzminderung um durchschnittlich 11 % festzustellen. Der Ruhevenendruck läßt unter beta-Rezeptorenblockade keine einheitlichen Änderungen erkennen.

2. Serie B: (Messung des Belastungsvenendruckes)
alle 11 herz-kreislaufgesunden Versuchspersonen zeigen nach 10-tägiger o r a l e r Propranololapplikation in den Belastungsvenendruckkurven Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Während bei allen, zumindest bei höheren Belastungsstufen, unter beta-Rezeptorenblockade die tg a - Werte pathologisch verändert sind, ist bei 10 Probanden der Abfall nach Belastungsende auf den Ruhevenendruck stark verzögert. Daß

diese Zeichen einer Herzinsuffizienz durch Herzglycoside zu beeinflussen sind, konnte in 2 Fällen eindeutig nachgewiesen werden. Nach Absetzen des beta-Rezeptorenblockers normalisieren sich die Belastungsvenendruckkurven wieder vollständig. Die Ruhefrequenz ist bei allen Versuchspersonen um durchschnittlich 18 % vermindert, bei 10 fällt unter Propranolol der systolische, bei 1 auch der diastolische Blutdruck. Der Ruhevenendruck zeigt keine Veränderungen.

3. Serie C: (Messung des Belastungsvenendruckes)
hier nimmt Propranolol, o r a l verabreicht, keinen Einfluß auf die Belastungsvenendruckkurven. Weder tg a- noch 30"-Werte sind im Sinne einer Rechtsherzinsuffizienz verändert. Bei beiden Versuchspersonen ist ein systolischer Blutdruckabfall und eine Frequenzabnahme festzustellen.

4. Serie D: (Messung des Venentonus mit einer quantitativen Methode)
die mittlere quadratische Abweichung zeigt, daß sich die venomotorische Aktivität nach i n t r a v e n ö s e r Propranololapplikation nicht ändert. Der Elastizitätskoeffizient E'_{10} beträgt bei 8 Versuchspersonen vor der Propranololinjektion $57{,}00 \cdot 10^3 \pm 4{,}1$, während $71{,}94 \cdot 10^3 \pm 15{,}8$ und nach Verabreichung des beta-Rezeptorenblockers $90{,}23 \cdot 10^3 \pm 25{,}7$. E'_{10} bleibt bei 1 konstant, bei 1 steigt E'_{10} in Ruhe und bei Belastung.

Es wird diskutiert, ob sich unter Propranolol der Modellfall einer Herzinsuffizienz herstellen läßt.

TABELLE 1

Name	Belastung	vor ß-Rezeptoren-Blocker							mit ß-Rezeptoren-Blocker						
		Puls i.R.	RR i.R.	30"	tga	Puls	RR	RVD	Puls i.R.	RR i.R.	30"	tga	Puls	RR	RVD
A 1 So. 31 J. ml. Ulcus		70/'	120/70					20 mm H_2O	63/'	110/70					30 mm H_2O
	50W, 60U, 6'			-13	-0,08	92/'	145/80				0	0	86/'	130/75	
	75W, 60U, 6'			0	0	100/'	155/80				+13+	0	90/'	140/80	
	100W, 60U, 6'			0	0	104/'	160/90				+17+	+0,10+	98/'	150/90	
A 2 Ho. 22 J. ml. Ulcus		72/'	120/65					71 mm H_2O	66/'	105/60					47 mm H_2O
	50W, 60U, 6'			0	-0,10	114/'	145/70								
	75W, 60U, 6'			-13	0	126/'	145/80				0	0	108/'	140/80	
	100W, 60U, 6'			0	0	132/'	160/80				0	+0,04	112/'	145/80	
	150W, 60U, 6'			+9	+0,09	148/'	175/90				+27+	+0,17+	130/'	170/90	
A 3 Hu. 21 J. ml. Lympho-granulo-matose		88/'	120/80					37 mm H_2O	70/'	110/80					44 mm H_2O
	50W, 60U, 6'			0	0	126/'	140/85				+13+	+0,07	112/'	135/85	
	75W, 60U, 6'			0	+0,13+	132/'	145/90				+31+	+0,22+	114/'	145/85	
	100W, 60U, 6'			+13+	+0,24+	144/'	160/90				+34+	+0,36+	114/'	150/90	
A 4 He. 24 J. ml. hämorrh. Diathese		70/'	110/70					57 mm H_2O	62/'	100/70					57 mm H_2O
	50W, 60U, 6'			-13	-0,08	108/'	130/80				0	+0,06	98/'	130/75	
	75W, 60U, 6'			0	-0,03	118/'	135/80				+13+	+0,10+	108/'	130/80	
	100W, 60U, 6'			0	+0,06	136/'	145/90				+34+	+0,12+	120/'	140/90	
A 5 Gn. 31 J. ml. Pruritus		84/'	130/80					23 mm H_2O	78/'	120/80					20 mm H_2O
	50W, 60U, 6'			-10	0	124/'	150/85				-10	-0,06	108/'	140/85	
	75W, 60U, 6'			-7	+0,04	128/'	160/85				0	+0,07	114/'	140/90	
	100W, 60U, 6'			0	+0,06	138/'	170/95				0	+0,06	120/'	150/90	

+) pathologische Werte
RR = Blutdruck in mm Hg

TABELLE 2

Name	Belastung	ante				ß- Rezeptoren-Blocker				post		ß-Rez.Bl. + Stroph.		Stroph. ab, ß-Rez.-Bl. weiter	
		30"	tga	Puls i.R.	RR i.R.	30"	tga	Puls i.R.	RR i.R.	30"	tga	30"	tga	30"	tga
B 1 Hi. 65 J. wbl. Angstneurose				80/'	140/80			66/'	130/80						
	25W, 60U, 4'	-50	-0,05			+30+	+0,14+					-6	+0,08	+39+	+0,14+
	50W, 60U, 3'	0	0			+43+	+0,30+					-3	+0,19+	+47+	+0,34+
B 2 Bo. 62 J. wbl. diabetes mellitus				80/'	140/80			60/'	120/80						
	25W, 60U, 4'	-10	-0,12			+11+	-0,1								
	25W, 60U, 4'	+4	0			+13+	0			+6	0				
	50W, 60U, 4'	-6	+0,06			+75+	+0,45+			+13	0				
B 3 Pa. 62 J. wbl. fragl. isol. Li.-Insuff.				66/'	160/80			60/'	160/80						
	25W, 60U, 4'	-10	+0,15+			+47+	+0,27+			-13	+0,03				
	50W, 60U, 3'	0	+0,55+			+78+	+0,81+			0	+0,07				
B 4 Ro. 56 J. wbl. Cholangitis				84/'	160/90			70/'	150/90						
	25W, 60U, 3'	-10	0			+64+	+0,22+			+10+	0				
B 5 Eck. 30 J. ml. Fettleber				88/'	120/60			70/'	110/60						
	100W, 60U, 4'	+6,8	+0,03			0	+0,19+								
	100W, 60U, 4'	+8	+0,1+			+10+	+0,18+								
	150W, 60U, 4'	+6	+0,09			+44+	+0,49+								
B 6 Gr. 25 J. ml. gesund				84/'	120/70			72/'	110/70						
	50W, 60U, 4'	0	-0,04			0	0								
	100W, 60U, 4'	0	+0,03			0	0								
	150W, 60U, 4'	+9	+0,09			+24+	+0,04								
	150W, 60U, 4'	+23+	+0,13+			+27+	+0,37+								
B 7 Si. 43 J. wbl. Lympho- granulo- matose				78/'	130/90			62/'	100/70						
	50W, 60U, 4'	0	0			-10	-0,10								
	100W, 60U, 4'	0	+0,11+			0	+0,18+								
	100W, 60U, 3'	0	+0,13+			0	+0,06								
	50W, 60U, 4'					+10+	+0,09								
	100W, 60U, 4'					+34+	+0,36+								
	100W, 60U, 3'					+41+	+0,33+								
B 8 Wo. 29 J. ml. Ulcus				80/'	130/80			66/'	120/80						
	100W, 60U, 4'	0	0			-6,8	0								
	100W, 60U, 4'	0	+0,1+			+55+	+0,26+								
B 9 Ju. 75 J. ml. Prostata- hyper- trophie				88/'	150/90			66/'	130/90						
	50W, 60U, 4'	0	0			+27+	+0,19+								
	75W, 60U, 3'	0	+0,06			+44+	+0,37+								
B 10 Ha. 56 J. ml. Fettleber				78/'	170/100			62/'	130/100						
	50W, 60U, 4'	-10	0			0	0					0	-0,10		
	75W, 60U, 4'	0	0			0	+0,22+					0	0		
	100W, 60U, 3'	0	+0,09			0	+0,49+					0	0		
B 11 Gro. 58 J. ml. Ulcus				84/'	140/90			76/'	130/90						
	25W, 60U, 3'	0	0			+34+	+0,19+								
	50W, 60U, 3'	+9	+0,12+			+68+	+0,28+								

+) pathologische Werte

RR = Blutdruck in mm Hg

TABELLE 3

Name	Belastung	Digoxin oral				idem + ß-Rezeptoren-Blocker			
		30"	tga	Puls i.R.	RR i.R.	30"	tga	Puls i.R.	RR i.R.
C 1 Ke. 61 J. ml. rekompensierte Herzinsuffizienz				66/'	150/90			60/'	140/90
						a) 0,5 mg			
	25W, 60U, 4'	0	+0,34+			+47+	+0,45+		
	25W, 60U, 4'	+10+	+0,36+			+47+	+0,24+		
	50W, 60U, 4'	+13+	+0,45+			+51+	+0,30+		
						b) 0,6 mg			
	25W, 60U, 4'					+13+	+0,22+		
	50W, 60U, 4'					+31+	+0,27+		
C 2 Fr. 52 J. ml. Zustand nach Herzinfarkt				76/'	130/80			66/'	115/80
						a) 0,4 mg			
	50W, 60U, 4'	+3	+0,06			+10+	0		
	50W, 60U, 4'	+6	+0,03			+6	0		
						b) 0,5 mg			
	50W, 60U, 4'					0	+0,06		
	50W, 60U, 4'					-4	0		

+) pathologische Werte

RR = Blutdruck in mm Hg

TABELLE 4

Name		ß-Rezeptoren-Blocker			Pulsdifferenz/'		RR		Tonusverhalten
		E'_{10} vor	E'_{10} während	E'_{10} nach	max.	durchschnittl.	max.	durchschnittl.	
D 1 He. 45 J. wbl.	E'_{10} in Ruhe E'_{10}: 50W, 60U, 4' E'_{10} in Ruhe E'_{10}: 40W, 60U, 4' E'_{10} in Ruhe	$47{,}77 \cdot 10^3 \pm 3$ $202{,}65 \cdot 10^3$ $26{,}81 \cdot 10^3 \pm 7$ $99{,}69 \cdot 10^3 \pm 35$ $31{,}57 \cdot 10^3 \pm 9$		$45{,}44 \cdot 10^3 \pm 21$ $333{,}25 \cdot 10^3$ $40{,}53 \cdot 10^3 \pm 5$ $81{,}56 \cdot 10^3 \pm 30$ $38{,}15 \cdot 10^3 \pm 3$					Ø
D 2 Gl. 62 J. ml.	E'_{10} in Ruhe E'_{10}: 50W, 60U, 4' E'_{10} in Ruhe	$31{,}32 \cdot 10^3 \pm 7$ $50{,}29 \cdot 10^3 \pm 5$ $29{,}68 \cdot 10^3 \pm 4$		$66{,}85 \cdot 10^3 \pm 16$ $85{,}44 \cdot 10^3 \pm 10$ $70{,}16 \cdot 10^3 \pm 0$	13/' ↓				↑
D 3 Sch. 48 J. wbl.		$35{,}49 \cdot 10^3 \pm 8$	$36{,}01 \cdot 10^3 \pm 6$	$43{,}20 \cdot 10^3 \pm 3$	12/' ↓	12/' ↓			Ø
D 4 Ru. 43 J. wbl.		$64{,}63 \cdot 10^3 \pm 3$	$199{,}99 \cdot 10^3 \pm 86$	$349{,}95 \cdot 10^3 \pm 148$	12/' ↓	11/' ↓			Ø
D 5 Pi. 47 J. wbl.		$66{,}62 \cdot 10^3 \pm 11$	$81{,}68 \cdot 10^3 \pm 8$	$72{,}34 \cdot 10^3 \pm 16$	12/' ↓	10/' ↓			Ø
D 6 Dü. 37 J. wbl.		$29{,}48 \cdot 10^3 \pm 6$	$30{,}96 \cdot 10^3 \pm 5$	$40{,}93 \cdot 10^3 \pm 15$					Ø
D 7 Se. 33 J. wbl		$47{,}39 \cdot 10^3 \pm 5$	$54{,}21 \cdot 10^3 \pm 8$	$58{,}25 \cdot 10^3 \pm 8$	12/' ↓	6/' ↓	8↓	3 ↓	Ø
D 8 Ba. 42 J. ml.		$31{,}23 \cdot 10^3 \pm 2$	$36{,}73 \cdot 10^3 \pm 7$	$40{,}24 \cdot 10^3 \pm 7$	14/' ↓	7/' ↓	32 ↑	17 ↑	Ø
D 9 Pe. 52 J. wbl.		$9{,}94 \cdot 10^3 \pm 0$	$15{,}99 \cdot 10^3 \pm 9$	$8{,}50 \cdot 10^3 \pm 1$	12/' ↓	8/' ↓			Ø
D 10 Eg. 54 J. ml.		$121{,}18 \cdot 10^3 \pm 0$	$95{,}20 \cdot 10^3 \pm 0$	$110{,}96 \cdot 10^3 \pm 14$	12/' ↓	11/' ↓	8 ↓	2 ↓	Ø
D 11 We. 18 J. wbl.		$111{,}08 \cdot 10^3 \pm 0$	$97{,}75 \cdot 10^3 \pm 13$	$87{,}84 \cdot 10^3 \pm 19$	18/' ↓	13/' ↓			Ø

RR = Blutdruck in mm Hg

ABBILDUNG 1

Reproduktion einer Originalkurve des peripheren Belastungsvenendruckes im Mitteldruck = integrierter Normaldruck nach o r a l e r Propranololapplikation.

RVD = Ruhevenendruck

B ↑ = Beine hoch

B.A. = Belastungsanfang

B.E. = Belastungsende

$$\text{tg } a = \frac{a - c}{b} \left(\frac{\text{mm } H_2O}{\text{sec.}}\right)$$

a = Endhöhe bei Belastungsende

b = Anstiegszeit

c = Anstiegshöhe

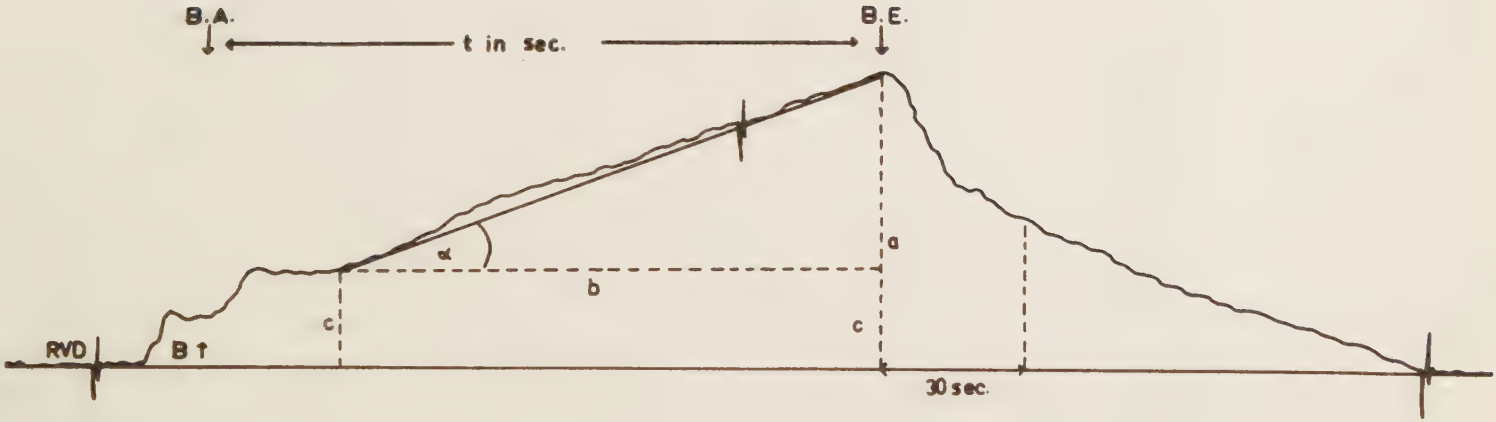
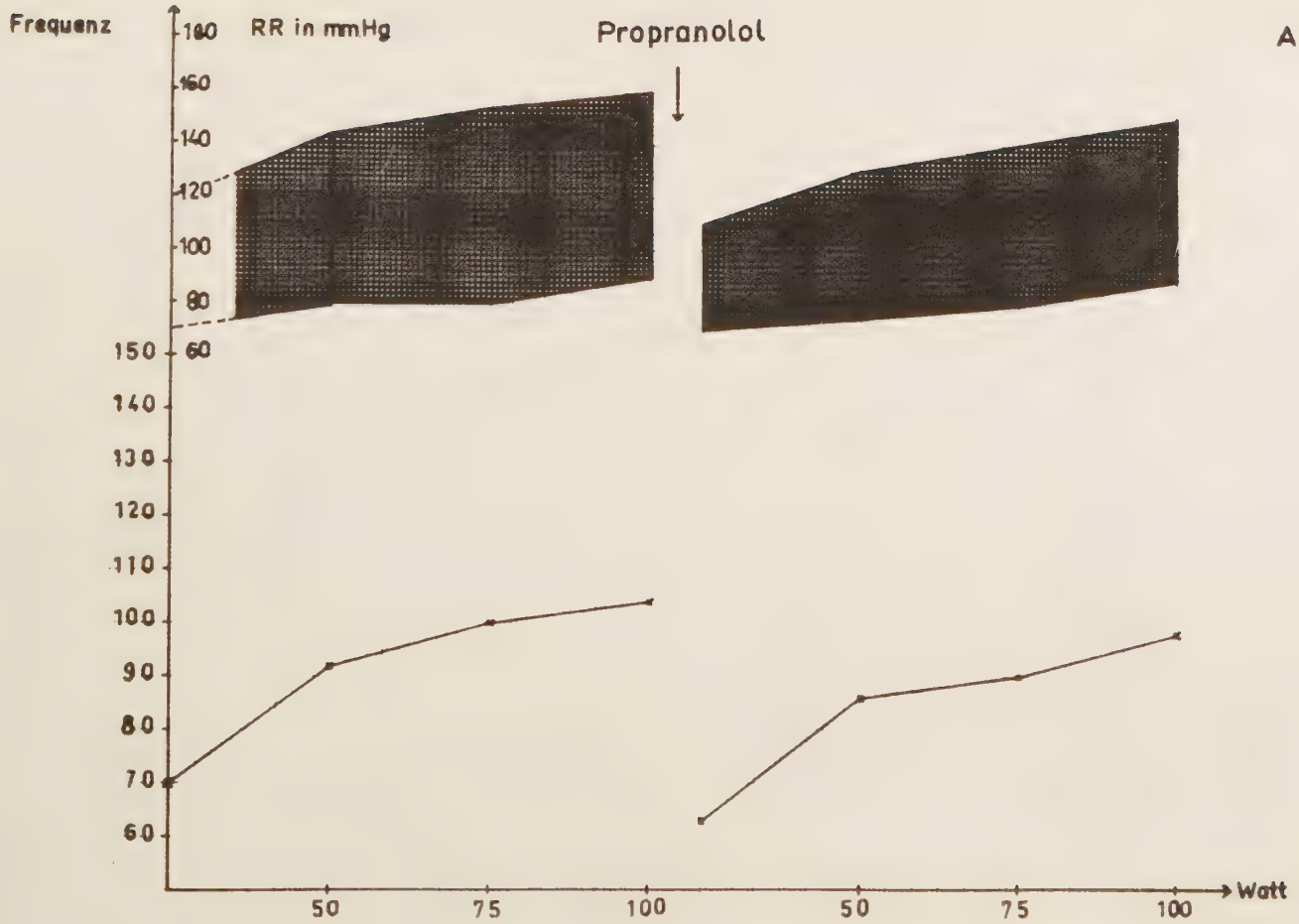
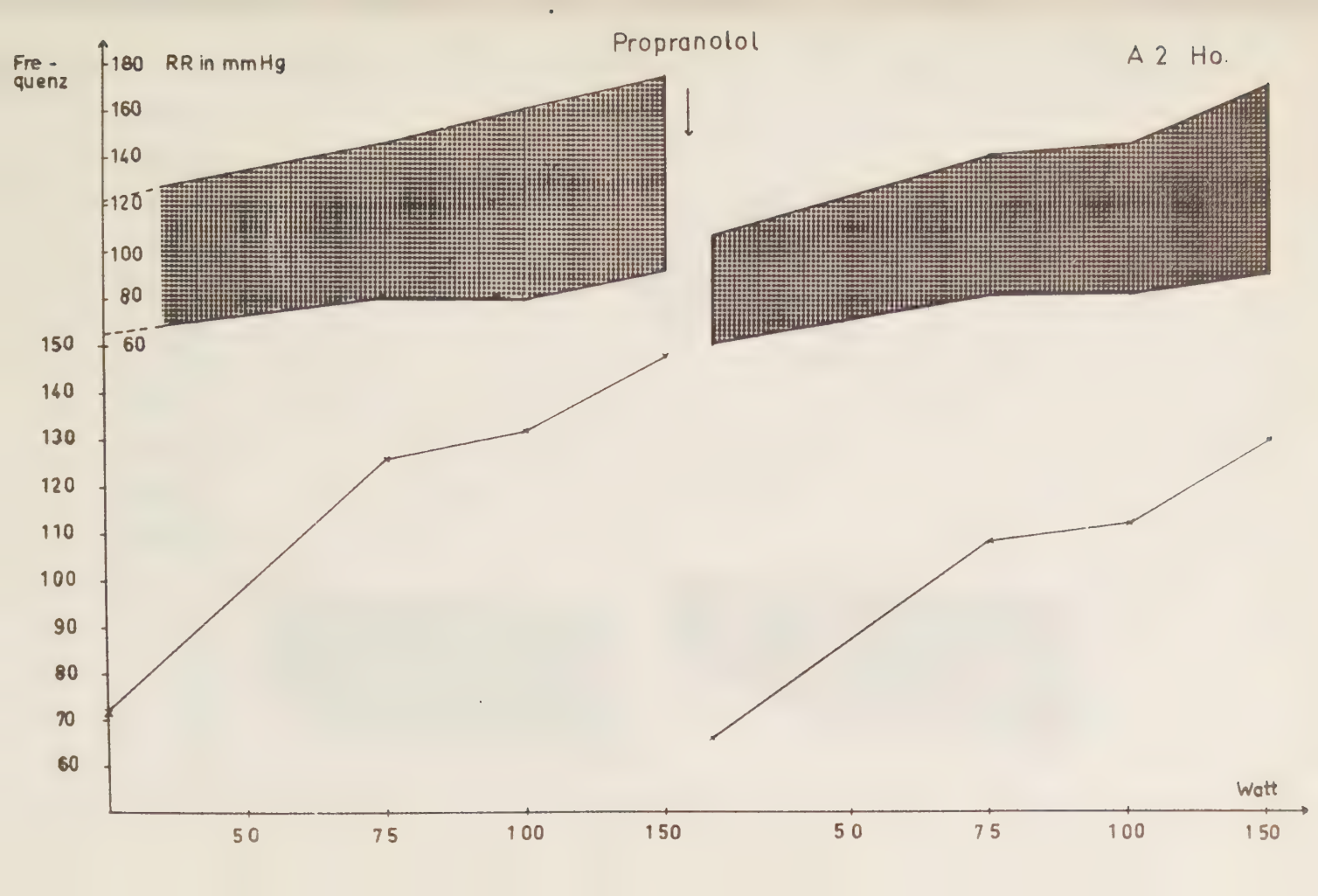
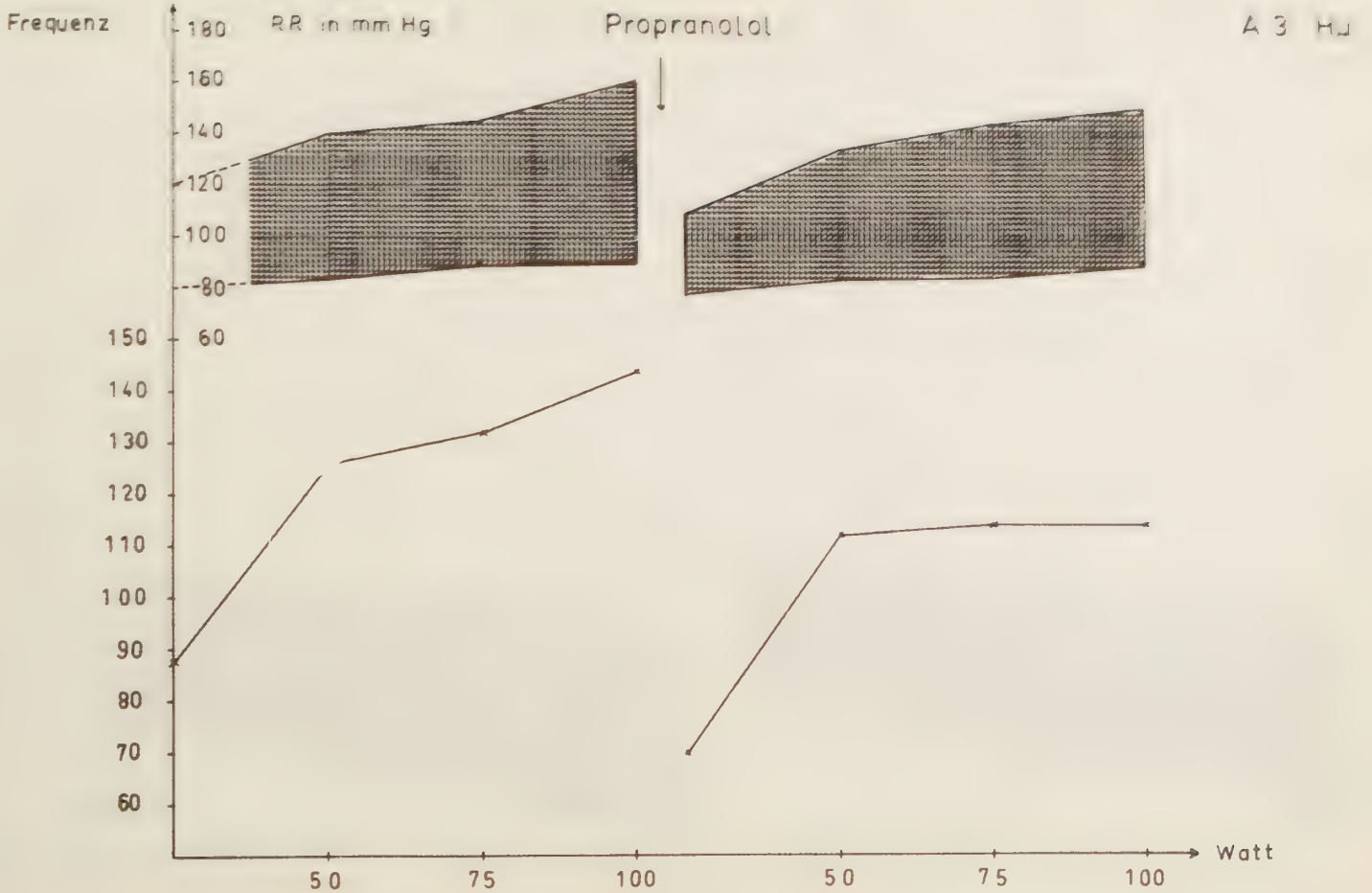

B.A.
t in sec.
B.E.
α
a
b
c
c
RVD
B ↑
30 sec.

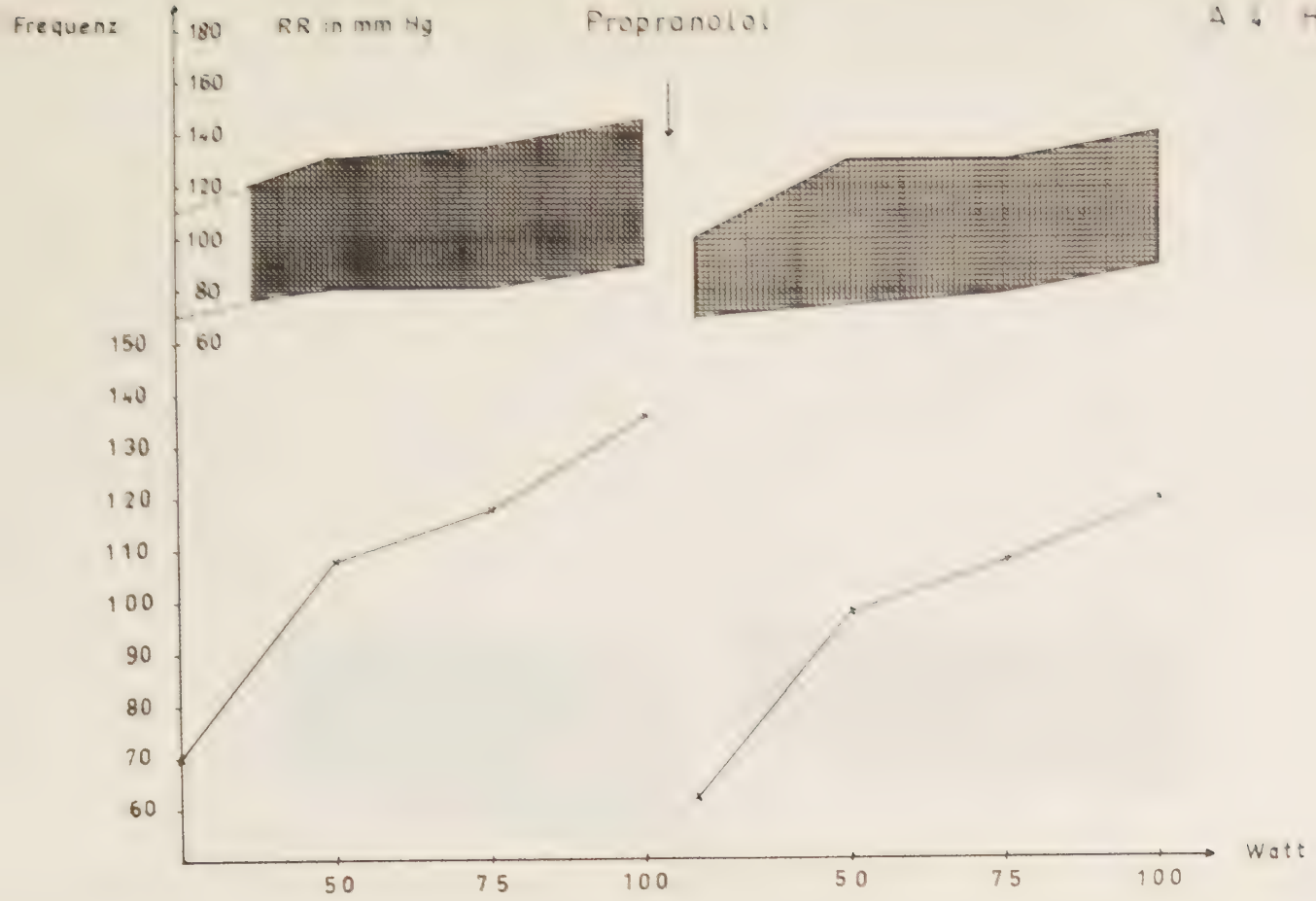
ABBILDUNG 2: A 1 - A 5

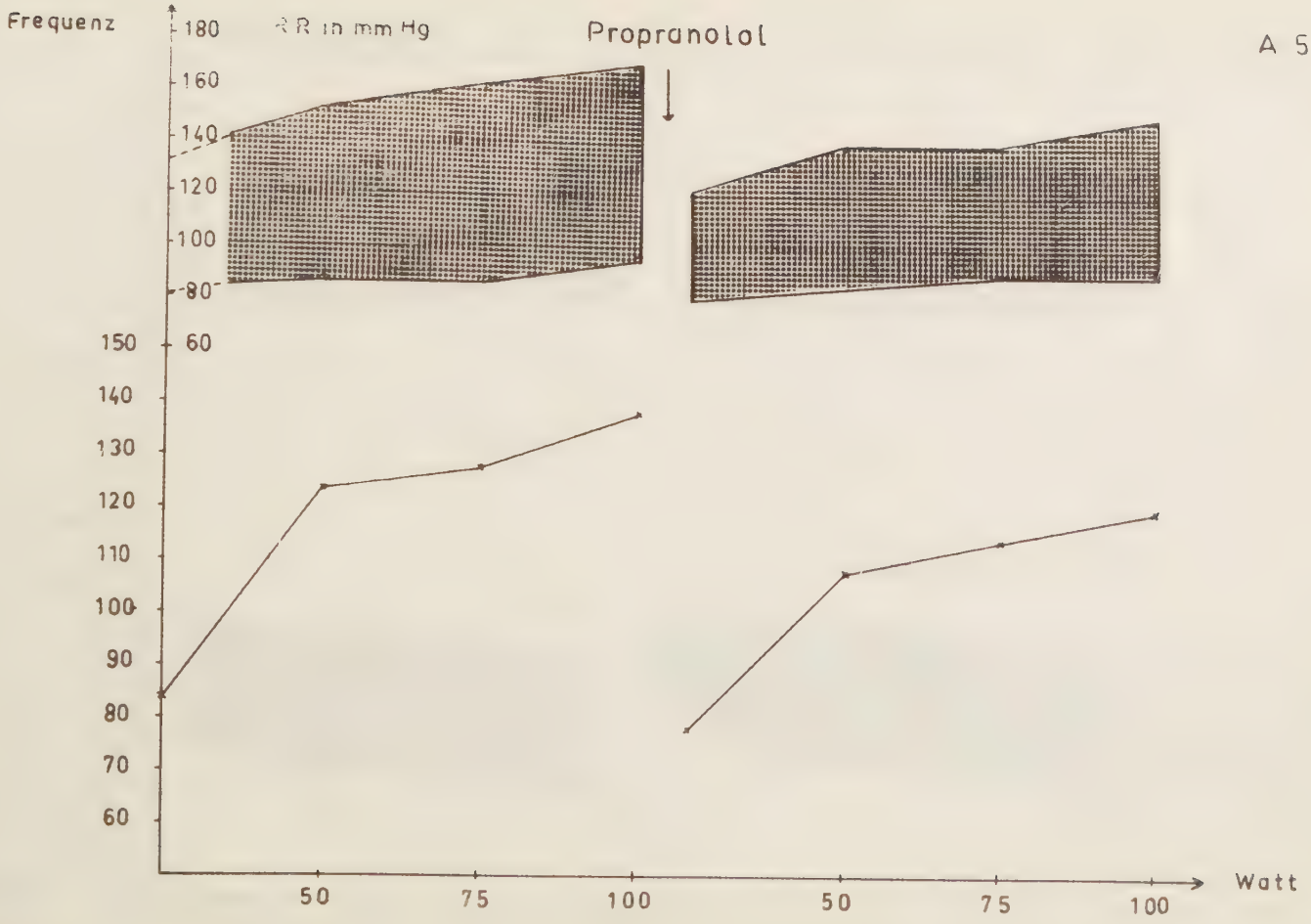
Frequenz pro Minute und RR = Blutdruck in mm Hg
bei standartisierten Belastungen vor und nach
i n t r a v e n ö s e r beta-Rezeptorenblockade
(Propranolol).


Frequenz
RR in mmHg
180
160
140
120
100
80
60
Propranolol
A1 So.
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
75
100
50
75
100
Watt


Propranolol
A 2 Ho.
Fre - quenz
RR in mmHg
180
160
140
120
100
80
60
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
Watt
50
75
100
150
50
75
100
150


Frequenz
RR in mm Hg
Propranolol
A 3 HJ
180
160
140
120
100
80
60
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
75
100
50
75
100
Watt


Frequenz
RR in mm Hg
Propranolol
180
160
140
120
100
80
60
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
75
100
50
75
100
Watt


Frequenz
RR in mm Hg
Propranolol
180
160
140
120
100
80
60
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
75
100
50
75
100
Watt

A 5 Gn

ABBILDUNG 3: A 4

Belastungsvenendruckkurvenverlauf (Mitteldruck) vor und nach i n t r a v e n ö s e r Propranololverabreichung.

A 4 He. vor Propranolol

100 W. 60 U.

Belastung

360 sec.

A 4 He. nach Propranolol

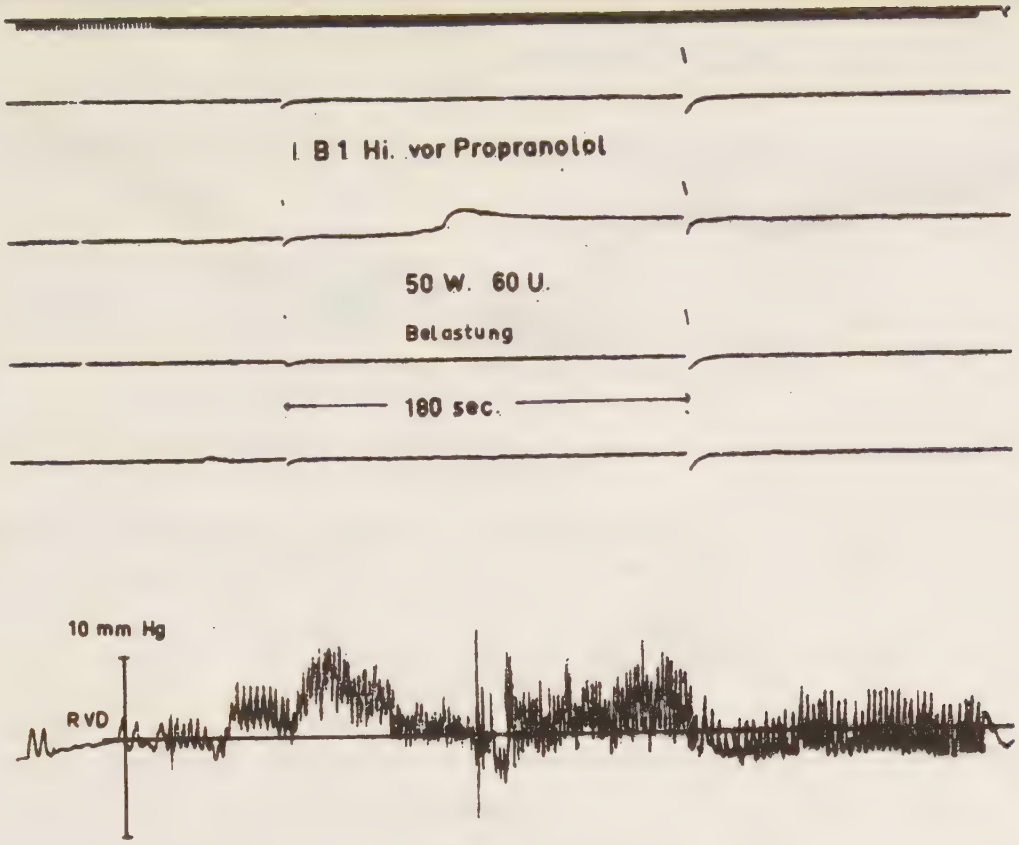
100 W. 60 U.

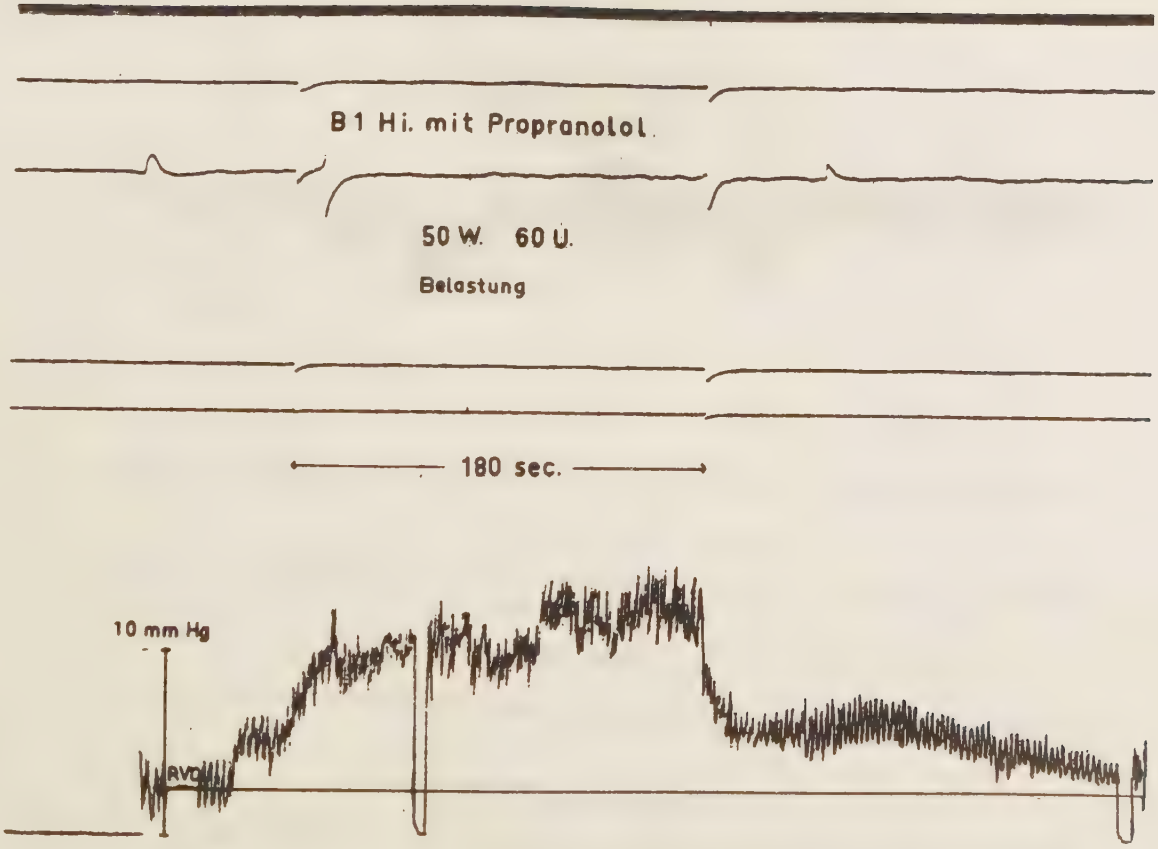
Belastung

360 sec.

ABBILDUNG 4: B 1

Das Verhalten des peripheren Belastungsvenendruckes (Normaldruck) vor Propranololgabe, mit Propranolol (o r a l), mit Propranolol und Glykosiden und nach Absetzen der Glykoside und weiterer oraler Propranololverabreichung.


I B 1 Hi. vor Propranolol
50 W. 60 U.
Belastung
180 sec.
10 mm Hg
RVD

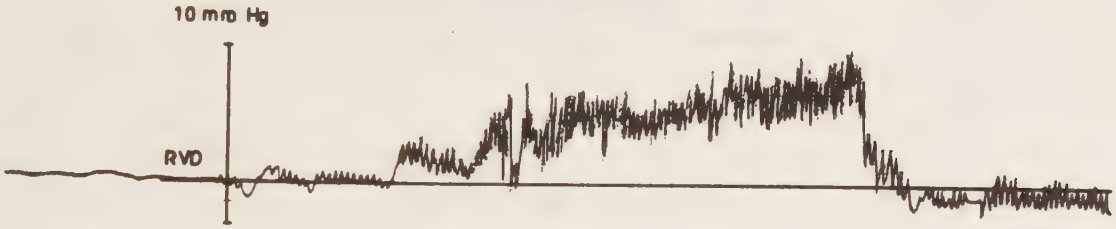

B1 Hi. mit Propranolol
50 W. 60 U.
Belastung
180 sec.
10 mm Hg
RVO

B 1 Hi. mit Propranolol + Stroph.

50 W. 60 U.

Belastung

180 sec.



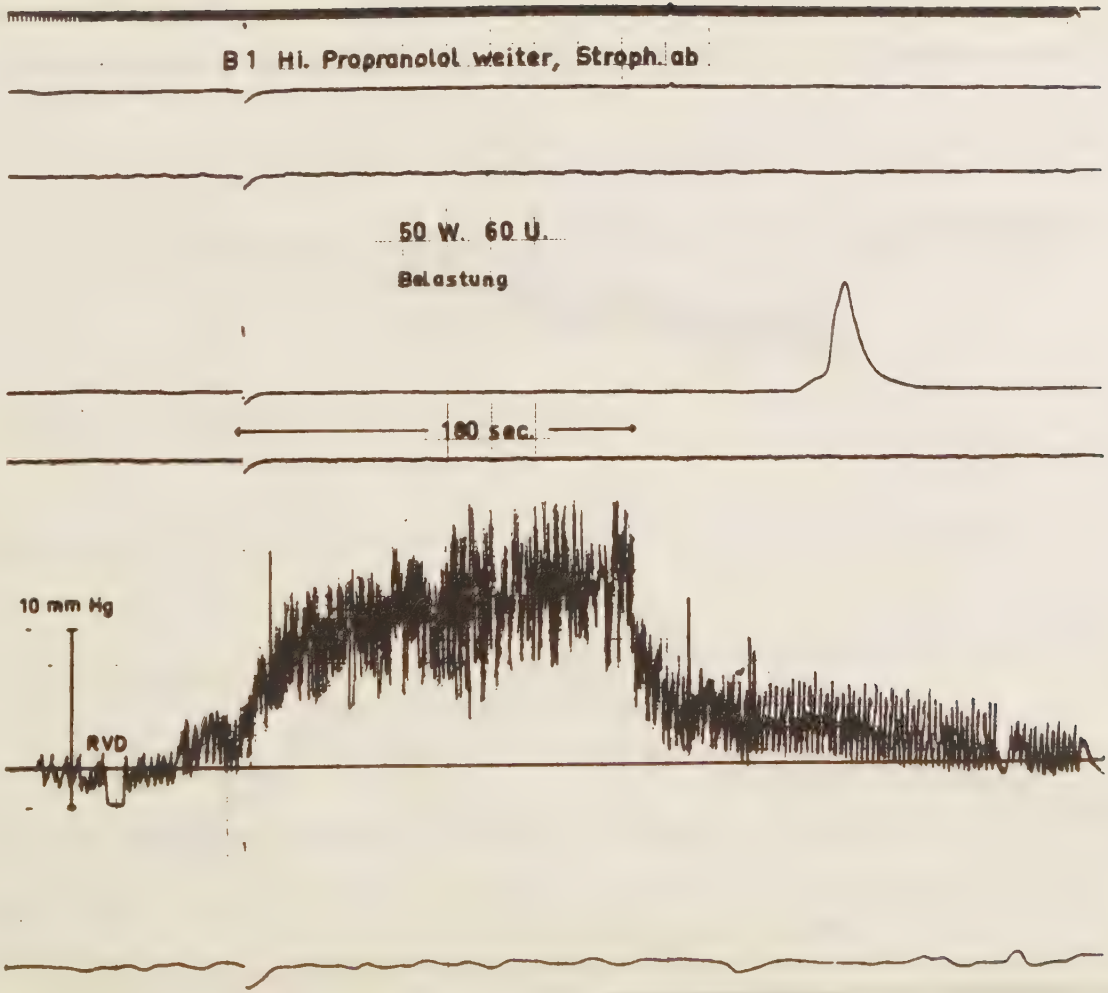
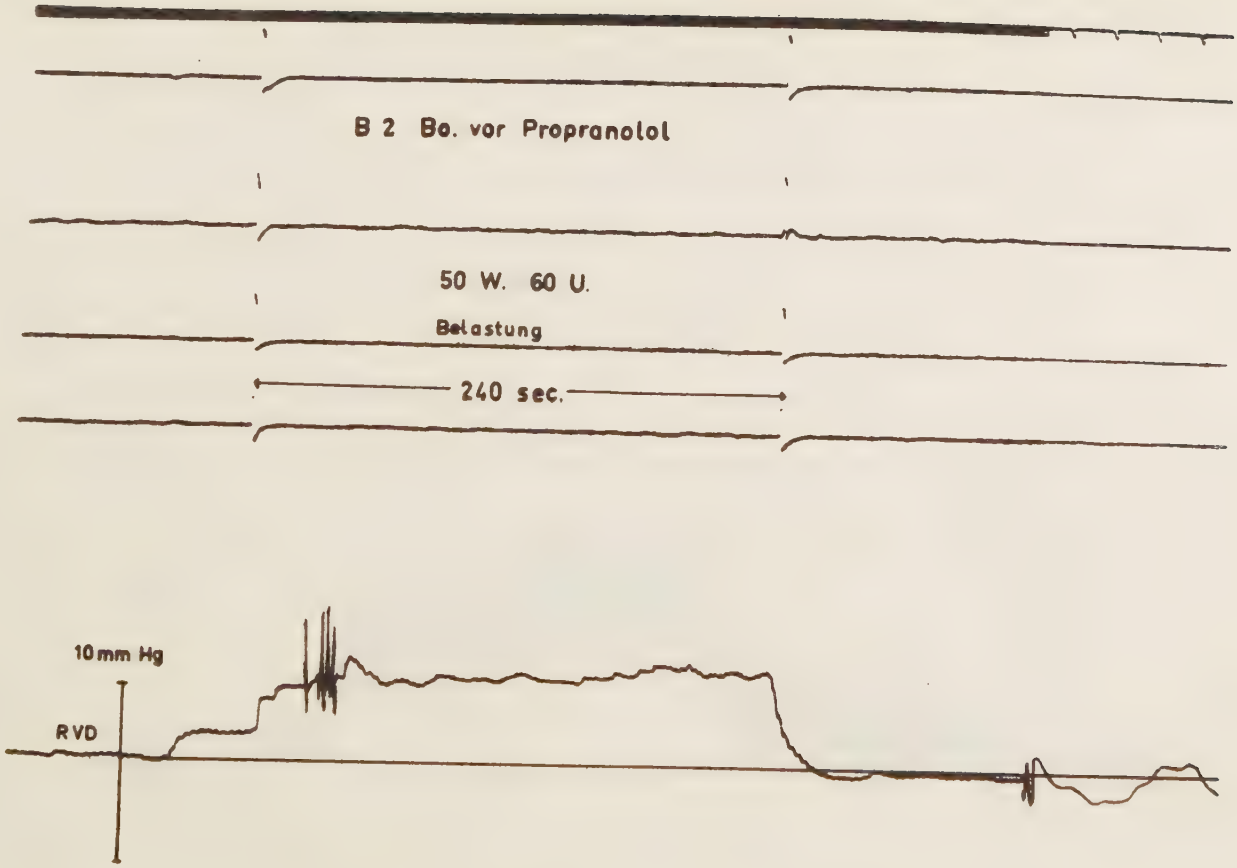
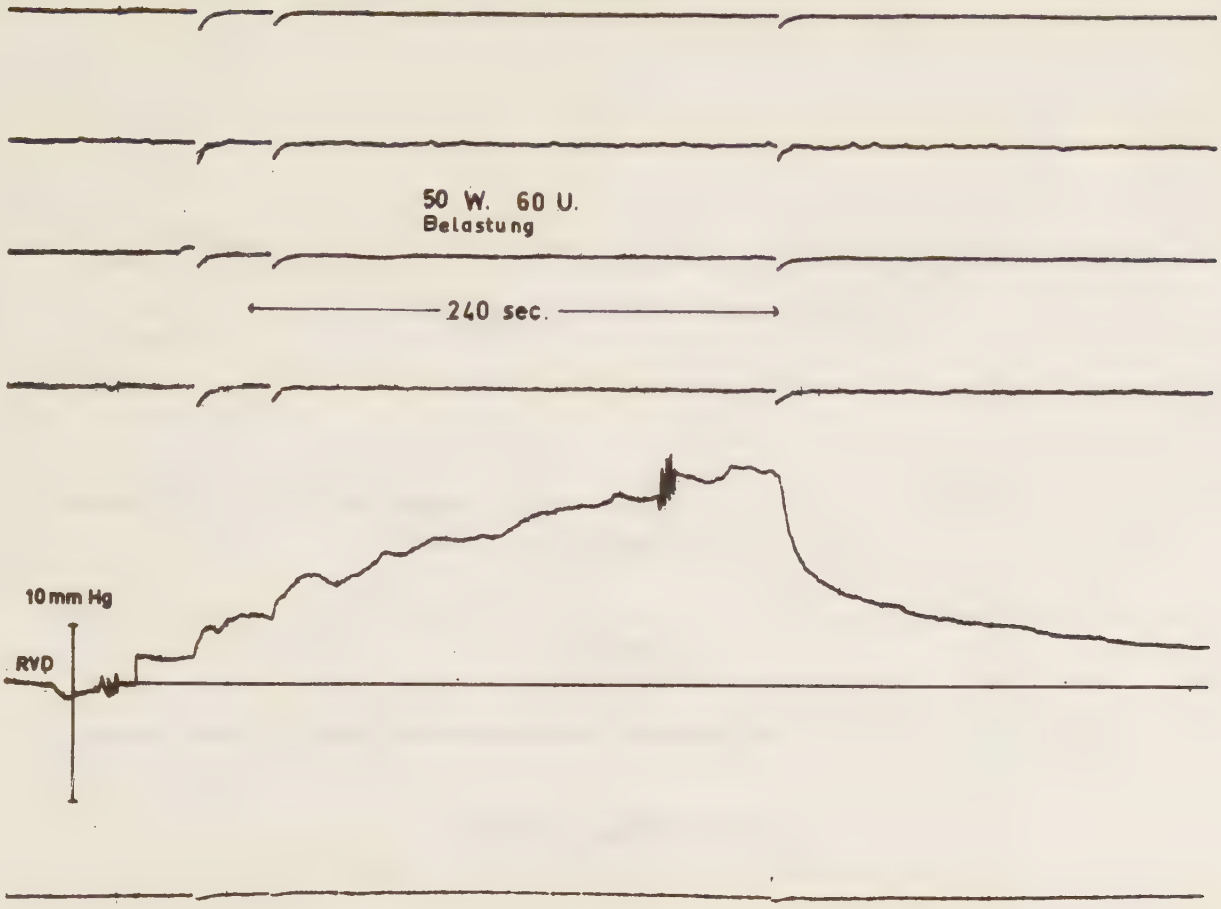

B 1 Hi. Propranolol weiter, Stroph. ab
50 W. 60 U.
Belastung
180 sec.
10 mm Hg
RVD

ABBILDUNG 5: B 2

Verlauf des peripheren Belastungsvenendruckes (Mitteldruck) vor, mit (o r a l) und nach dem beta-Rezeptorenblocker (Propranolol).


B 2 Bo. vor Propranolol
50 W. 60 U.
Belastung
240 sec.
10 mm Hg
RVD

B 2 Bo. mit Propranolol



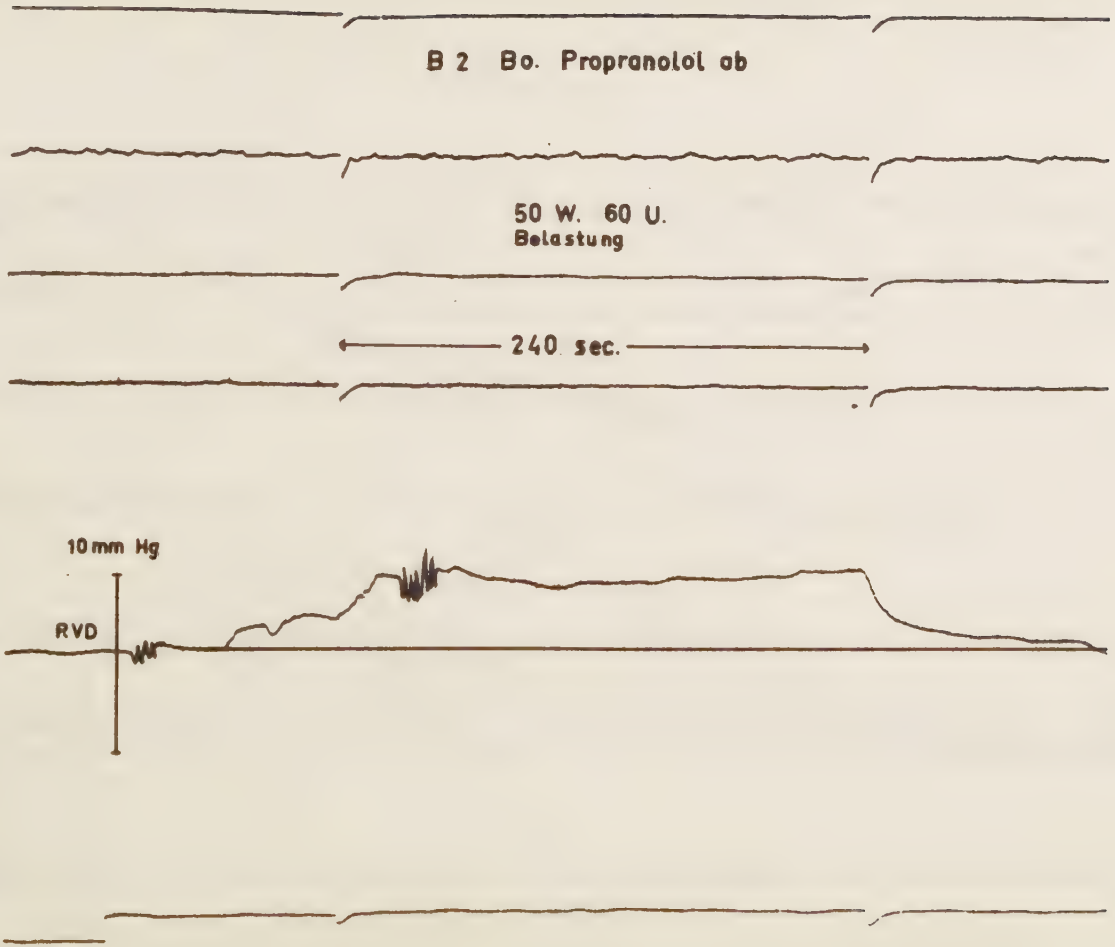
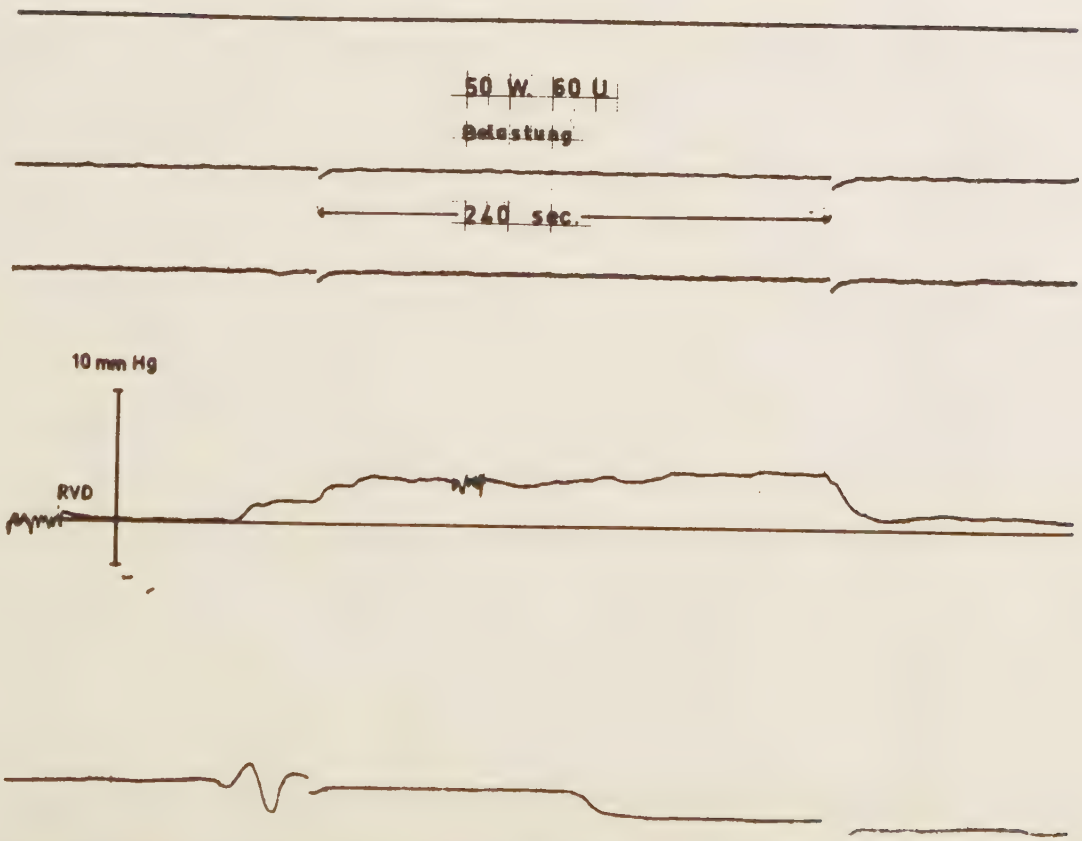

B 2 Bo. Propranolol ab
50 W. 60 U.
Belastung
240 sec.
10 mm Hg
RVD

ABBILDUNG 6: C 2

Das Verhalten des peripheren Belastungsvenendruckes (Mitteldruck) eines primär digitalisierten Probanden vor und mit Propranolol (o r a l).

C 2 Fr. vor Propranolol, mit 0,4 mg Digoxin

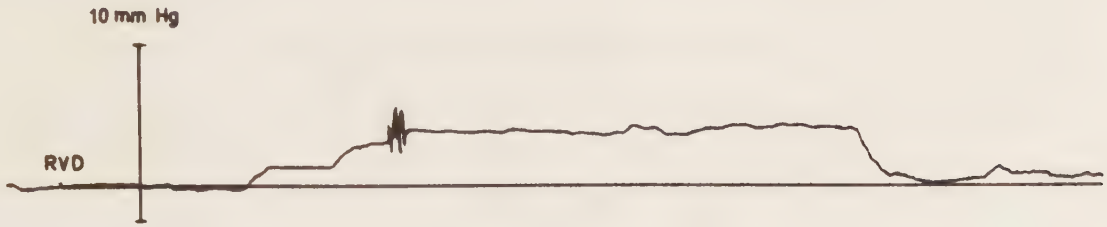


C 2 Fr. mit Propranolol + 0,4 mg Digoxin

50 W. 60 U.

Belastung

240 sec.



C 2 Fr. mit Propranolol + 0,5 mg Digoxin

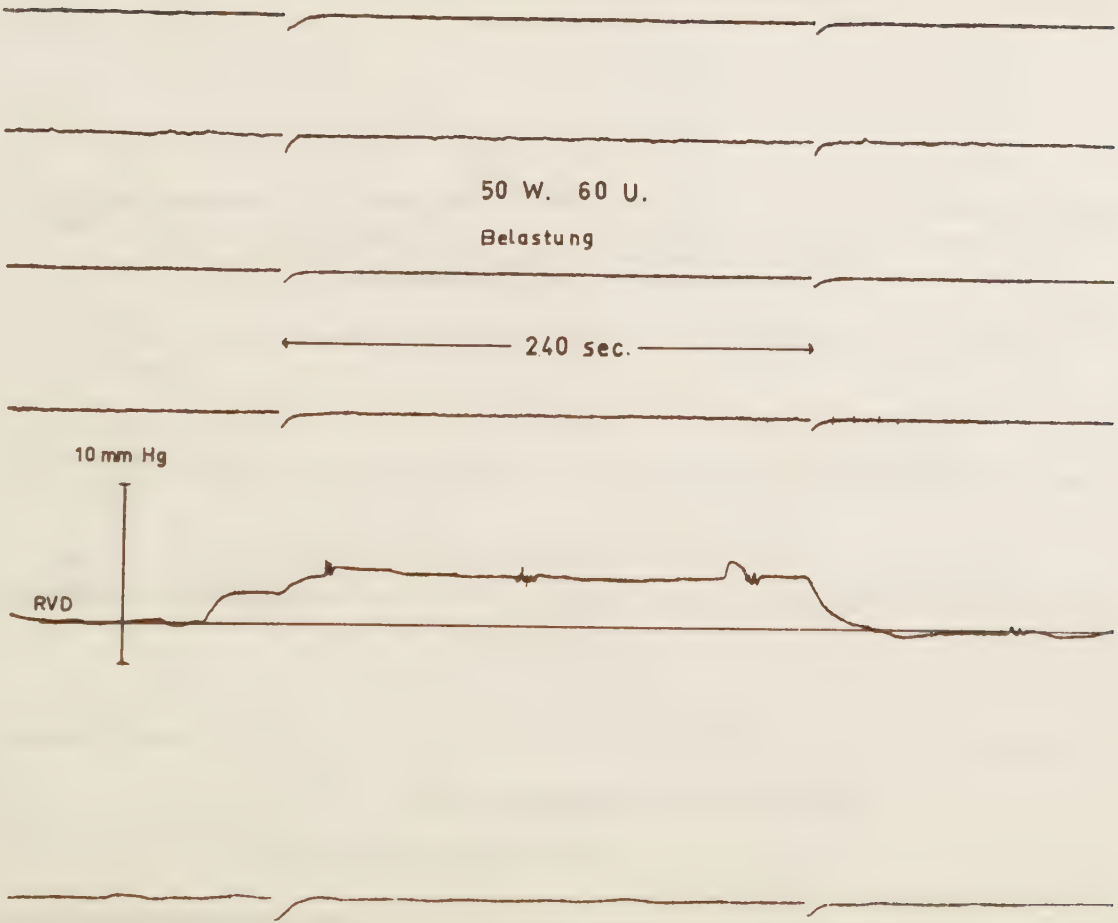
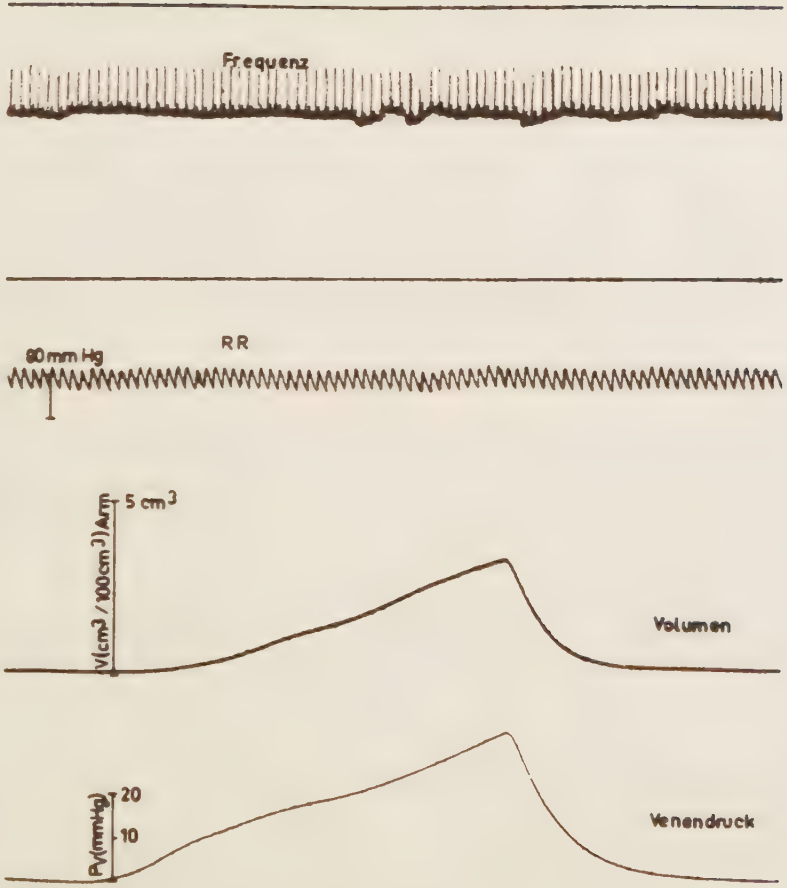
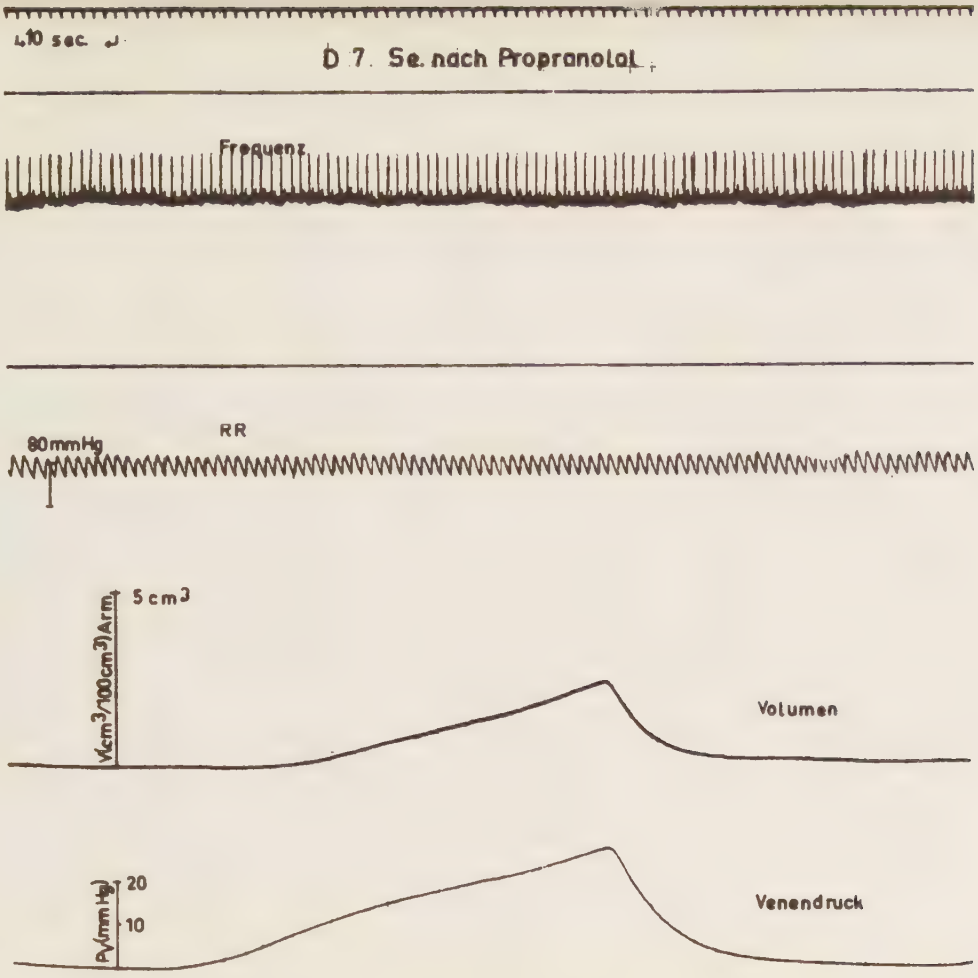


ABBILDUNG 7: D 7

Tonusbestimmung mittels einer quantitativen Methode im Druck-Volumen-Diagramm vor und nach i n t r a - v e n ö s e r Propranololapplikation. Die obere Kurve stellt die Volumen-, die untere die Druckaufzeichnung im erfaßten Gefäßgebiet dar (jeweils Mitteldruck).
RR = Blutdruck in mm Hg; blutige Messung in der art. brachialis.

D 7. Se. vor Propranolol




10 sec
D 7. Se. nach Propranolol
Frequenz
80mmHg
RR
5 cm3
Vcm3/100cm3)Arm
Volumen
20
10
Pv(mm Hg)
Venendruck

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586, 1948.

2) ALLEYNE, G.A.O., DICKINSON, C.J., DORNHORST, C.A., FULTON, R.M., GREEN, K.G., HILL, I.D., HURST, P., LAWRENCE, D.R., PILKINGTON, T., PRICHARD, B.N., ROBINSON, B., ROSENHEIM, M.L.:
Effect of pronethalol in agina pectoris.
Brit. med. J. 2, 1226, 1963.

3) BENEFEY, B.G., VARMA, D.R.: Inhibition of sympathomimetic effects on the heart.
Brit. J. Pharmacol. 23, 399, 1964.

4) BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H., DORNHORST, A.C.: A new adrenergic beta-receptor-antagonist.
Lancet I, 1080, 1964.

5) BLACK, J.W., STEPHENSON, J.S.: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide).
Lancet II, 311, 1962.

6) BOLLINGER, A., SIMON, J.H.: Einfluß adrenerger beta-Rezeptoren-Blockade auf die Unterarmdurchblutung bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom und vegetativer Ruhetachycardie.
Dtsche. med. Wschr. 92, 28, 1967.

7) BOLLINGER, A., GANDER, M., FORSTER, G.: Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach beta-

Rezeptoren-Blockade durch Propranolol.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1075, 1965.

8) BRAUNWALD, E., COSTAS, T., LAMBREW, C.T., ROCKOFF, S.D., ROSS, J.jr., MORROW, A.G.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: A description of the disease based upon an analysis of 64 patients.
Circulation 30, Suppl. IV, 1964.

9) BÜCHNER, CH., SCHILLI, W., GEBHARDT, W.: Symposion über adrenerge beta-Rezeptoren-Blockade.
Kreislaufbücherei (Darmstadt) 23, 1967 (im Druck).

10) CHAMBERLAIN, D.A.: Die Wirkung der beta-adrenergischen Blockade auf die Herzgröße.
St. Bartholomews Hospital, London (Report).

11) CHERIAN, G., BROCKINGTON, I.F., SHAH, P.M., OAKLEY, C.M., GOODWIN, I.F.:
Brit. med. J. 1, 895, 1966.

12) DALE, H.H.: On some physiological actions of Ergot.
J. Physiol. (London) 34, 163, 1906.

13) DORNHORST, A.C., ROBINSON, B.F.: Clinical pharmacology of a beta-adrenergic-blocking agent (Nethalide).
Lancet II, 314, 1962.

14) ECKSTEIN, J.W., WENDLING, F.M.: Forearm venous responses to stimulation of adrenergic receptors.
Abboud: Circulation 30, Suppl. III 71, 1964

15) EPSTEIN, S.E., ROBINSON, B.F., KAHLER, R.L., BRAUNWALD, E.: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. J. Clin. Invest. 44, 1745, 1965.

16) FLECKENSTEIN, A.: Die Behandlung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität und Tonus des Myocards. Verhandl. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 81, 1964.

17) GEBHARDT, W., REINDELL, H., KÖNIG, K., BÜCHNER, CH.: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser beta-Rezeptoren-Blockade. Verhandl. d. Dtsch. Ges. Kreislauff. 31. Tagg. 99, 1965 (Bad Nauheim).

18) GINN, W.M.jr., IRONS, G.V.jr., ORGAIN, E.S.: Use of propranolol in cardiac arrhythmias. Circulation 32, Suppl. II, 97, 1965.

19) GOODWIN, J.F.: Ciba Found. Symp. 189, 1964.

20) HAMER, J., GRANDJEAN, T., MELENDEZ, L., SOWTON, G.E.: Effect of propranolol (Inderal) on exercise tolerance in angina pectoris. Brit. Heart J. 28, 414, 1966.

21) HAMER, J., GRANDJEAN, T., MELENDEZ, L., SOWTON, G.E.: Effect of propranolol (Inderal) in angina pectoris. Brit. med. J. 2, 720, 1964.

22) HAMER, J., SOWTON, G.E.: Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic heart disease.
Brit. Heart J. 27, 892, 1965.

23) HARRISON, D.D., BRAUNWALD, E., GLICK, G., MASON, D.T., CHIDSEY, CH.A., ROSS, J.jr.: Effects of beta-adrenergic blockade on the circulation, with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis.
Circulation 1, 29, 84, 1964.

24) HEGGLIN, R., KRAYENBÜHL, H.P., LÜTHY, E.: Der Einfluß eines beta-Rezeptoren-Blockers (Nethalide) auf einige Parameter der Kreislaufdynamik.
Zschr. ges. exp. Med. 138, 2, 141, 1964.

25) HERRING, A.B.: Action of pronethalol on parkinsonian tremor.
Lancet, II, 892, 1964.

26) HOWE, R., SHANKS, R.G.: Optical isomers of propranolol.
Nature 210, 1336, 1966.

27) JOHNSTONE, W.M.: Beta-adrenergic blockade with Inderal (Propranolol) during anaesthesia.
Anaesthesist 15, 96, 1966.

28) KAKO, K., KRAYENBÜHL, H.P., LÜTHY, E., HEGGLIN, R.: Cardiovascular effects of catecholamines in dogs before and after beta-adrenergic blockade.
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 246, 297, 1964.

29) KEELAN, P.: Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina pectoris. Brit. med. J. 897, 1965.

30) KOCH-WESER, J.: Fed. Proc. 25, 621, 1966.

31) KOCH-WESER, J.: Direct and beta-adrenergic receptor blocking actions of Nethalide on isolated heart muscle. J. Pharmacol. exp. Ther. 318, 146, 1964.

32) KÖNIG, E., ZÖLLNER, N.: Über das Verhalten des peripheren Venendruckes während und nach körperlicher Arbeit. Dtsch. Arch. Klin. Med. 204, 107, 1957.

33) KÖNIG, E.: Rechtsinsuffizienz und Venendruck. Dtsch. med. Wschr. 83, 140, 1958.

34) KÖNIG, E.: Venendruck und Blutvolumen bei Rechtsherzinsuffizienz. Habilitationsschrift 1963.

35) KÖNIG, E., FLAD, H.D., TREPEL, F., LEMP, A.: Veränderungen des peripheren Venentonus von Gesunden und Herzkranken bei Belastung. Klin. Wschr. 44, 11, 640, 1966.

36) KÖNIG, E., LEMP, A., NACHREINER, K.: Über eine modifizierte Methode zur Messung des Venentonus beim Menschen. Belastungsversuche bei Gesunden und Herzinsuffizienten. Klin. Wschr. 44, 12, 721, 1966.

37) LANGLEY, J.N.: On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. J. Physiol. 33, 374, 1905.

38) LUCCHESI, B.R.: The effects of pronethalol and its dextro-isomer upon experimental cardiac arrhythmias. J. Pharmacol. 148, 94, 1965.

39) LYDTIN, H., DIETZE, G.: Symposion über Probleme der adrenergen beta-Rezeptoren-Blocker und klinische Erfahrungen mit Propranolol. Heidelberg 1965 (im Druck).

40) LYDTIN, H., DIETZE, G.: Symposion über adrenerge beta-Rezeptoren-Blockade. Kreislaufbücherei (Darmstadt) 23, 1967 (im Druck).

41) MEESMANN, W.: Heidelberger Dociton-Symposion Okt. 1965 (im Druck).

42) MEESMANN, W., BRAASCH, W., BACHMANN, G.: Heidelberger Dociton-Symposion Okt. 1965 (im Druck).

43) MEIER, J., LYDTIN, H., ZÖLLNER, N.: Über die Wirkung von adrenergen beta-Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 91, 4, 145, 1966.

44) MÖLLER, K.O.: Pharmakologie des autonomen Nervensystems. Lehrbuch der Pharmakologie 378, 1966.

45) OWEN, D.A.L., MARSDEN, C.D.: Effect of adrenergic beta-blockade on parkinsonian tremor. Lancet II, 1259, 1965.

46) PAYNE, I.P., SENFIELD, R.M.: Pronethalol in treatment of ventricular arrhythmias during anaesthesia. Brit. med. J. 1, 603, 1964.

47) PRICHARD, N.B.C., GILLAM, P.M.S.: Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. Brit. med. J. 725, 1964.

48) PRICHARD, N.B.C., GILLAM, P.M.S.: Heidelberger Dociton-Symposion Okt. 1965 (im Druck).

49) REIN-SCHNEIDER: Physiologie des Menschen, 162, 1964.

50) ROBERTSON, A.I.G.: Postgrad. med. J. 41, 481, 1965.

51) ROUSE, W.: Heidelberger Dociton-Symposion Okt. 1965 (im Druck).

52) SCHEPPOKAT, D.K., THRON, H.L., GAUER, O.H.: Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Blutgefäße in vivo. Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 130, 1958.

53) SCHEU, H., BOLLINGER, A., WIRZ, P.: Medizinische Behandlung der idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose. Schweiz. med. Wschr. 95, 1652, 1965.

54) SCHNELLE, K., LYDTIN, H., ZÖLLNER, N.: Ballistographische Untersuchungen über die Wirkung von beta-Rezeptorenblockern.
Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 906, 1967.

55) SCHOPP, W., SCHMIDTKE, I.: The effects of beta-adrenergic blocking substances on muscle bloodflow in man.
Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br.

56) SCHRÖDER, G., WERKÖ, L.: Nethalide, a beta-adrenergic blocking agent.
Clin. Pharmacol. exp. Ther. 5, 159, 1964.

57) SHANKS, R.G.: The effect of propranolol on the cardiovascular responses to isoprenaline, adrenalin and noradrenalin in anaesthetized dog.
Brit. J. Pharmacol. 26, 322, 1966.

58) SHANKS, R.G.: Die Pharmakologie der beta-Rezeptorenblockade.
Cardiovascular Disease Section, Biological Research Department, Pharmaceuticals Division, Alderley Park (Report).

59) SOWTON, E., HAMER, J.: Haemodynamische Änderungen nach beta-adrenergischer Blockade.
Institute of Cardiology, London (Report).

60) STOCK, J.P.P., DALE, N.: Beta-adrenergic receptor-blockade in cardiac arrhythmias.
Brit. med. J. 2, 1230, 1963.

61) TAYLOR, S.H.: Die zirkulatorische Wirkung von beta-Rezeptorenblockade in Ruhe und Arbeit bei Gesunden und Hypertonikern.
The Royal Infirmary, Edinburgh, (Report).

62) THRON, H.L., SCHEPPOKAT, K.D., HEYDEN, A., GAUER, O.H.:
Das Verhalten der kapazitiven und der Widerstandsgefäße der menschlichen Hand in Abhängigkeit von thermischen Einflüssen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 150, 1958.

63) TURNER, P., GRANVILLE-GROSSMAN, K.L., SMART, J.V.:
Effect of adrenergic receptor-blockade on the tachycardia of thyreotoxicosis and anxiety state.
Lancet II, 1316, 1965.

64) VAUGHAN WILLIAMS, E.M., SEKIYA, A.: Prevention of arrhythmias due to cardiac glycosides by block of sympathic beta-receptors.
Lancet I, 420, 1963.

65) VOGEL, J.H., BLOUNT, S.G.: Die Rolle der adrenergen beta-Rezeptoren-Blocker bei der Regulation des Lungenkreislaufes.
Circulation 32, 4, II, 212, 1965.

66) WARKENTIN, D.L., VALENCIA, M.R.:
Proc. Amer. Fed. Clin. Res. 13, 404, 1965.

Für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen während der Arbeit möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. E. KÖNIG meinen ergebensten Dank aussprechen.

Herrn Dr. K.L. FROER, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, möchte ich herzlichen Dank sagen.

LEBENSLAUF

Am 30.8.1941 wurde ich als Sohn des Landwirts Willi Grünberg und seiner Ehefrau Dorothee, geb. Gandré, in Straubing geboren. Nach fünfjähriger Volksschulzeit besuchte ich zunächst das Humanistische Gymnasium zu Regensburg. 1960 trat ich in das Humanistische Gymnasium nach Straubing über und bestand dort im Juli 1962 die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Universität München mein Studium. Dort bestand ich im Wintersemester 1965 das Physikum und am 30.7.1968 das medizinische Staatsexamen.